

gf



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-27452

54. TÍTULO "INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA (GK)"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/12 A61K31/427; A61P3,

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASEL, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 21-11-2005

SS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Asignación : 05427452 00000000 Folios: 170

Fecha (GDI): 2005-03-23 16:43:47

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Representación: 2020 DIVISION DE ASESORIA CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL **03-05-05**

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH- 4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: CORBETT, Wendy, Lea
Dirección: 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, New Jersey 08833
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/010776

Fecha: 26/09/03

Publicación Internacional No. WO 2004/031179 A1

Fecha: 15/04/04

⑥

Título (54) "INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA (GK)"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/12 A61K31/427; A61P3/10

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

03.10.2002

(31) Número de Solicitud

60/415,737

⑨

Comprobante de Pago No. 05-21,228

Fecha: Marzo 23 de 2005

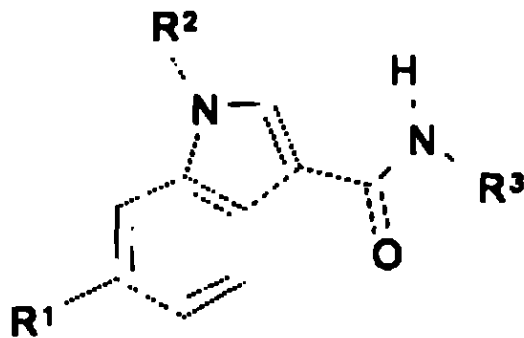
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor a HOFFMANN-LA ROCHE INC y documento de cesión de HOFFMANN-LA ROCHE INC a F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C.39.890.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 21,220
FECHA : MARZO 23 DE 2005

SE-INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05027452 00577000 Folios: 178
Fecha (MM): 2005-03-23 16:33:45
Trámite : 05-031-661001 375 FASE NOVI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CALIFICACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721116	23/03/2005	7.562.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
	TOTAL :	443.000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53215

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

heraby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents, on our behalf, as complainants or defendants, before the competent judges, to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurator

Denise Stetzel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

3

Suiza
Basilea

(ss)

Hoy día 17 de Agosto de 2004, compareció
Friedolin Klausner y Denise Strabel
de quienes me consta que firmó el anterior documento,
y quien juradamente juramentado declaró y dijo que
él es el titular del poder/mandatario,
de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía
nombrada en el documento que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida
para un periodo de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social, conforme a
las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado
por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre
y en representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
contiene este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea,
con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004
personally Friedolin Klausner and Denise Strabel
came both Swiss citizens and Swiss residents,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Holder of
Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA
ROCHE AG, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the Switzerland, domiciled at the City of Basel,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Switzerland; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of
June 1997, and hereby certifies that under
the laws of said Country the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of
two thousand and four)

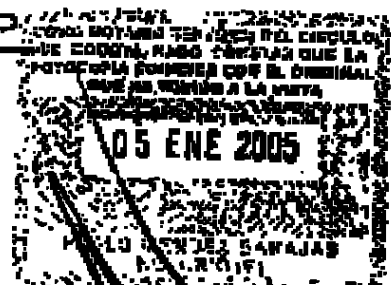
D. P. Kuster
Notar

2 Pr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. y

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterkirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1951)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuhn

3. in his/her function as Att. Kanton

4. and certified by the seal of the Kanton

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bale)

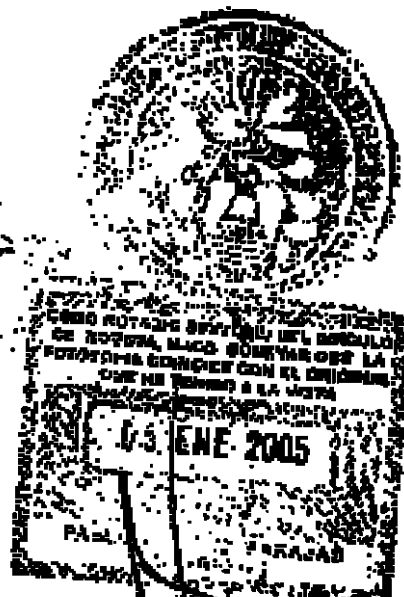
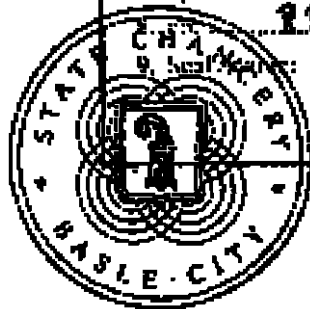
6. on

7. by the State Secretary of the Canton of Basel-Stadt

11.06.1996

8. Seal/Signature:

10. Signature:



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presenta.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma

Ruedi Egger

05 ENE 2005

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Ursula Uricoechea
Ursula Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

250651

Urcochea

SE
PABLO MENDEZ SARAJA
NOTARIO
05 ENE 2005

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

250651

Urcochea

SE
PABLO MENDEZ SARAJA
NOTARIO
05 ENE 2005

Folio 8 extracto
9410 tarjetas
es

Expediente No		No de Folio
03027452		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	2
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Contiene una figura

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/10776

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D403/12 C07D401/12 C07D417/12 A61K31/427 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) y según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación relevante buscada (sistema de clasificación seguido de abreviaturas de clasificación)

IPC7 C07D A61K A61P

Información buscada fuera de documentación interna hasta donde dichos documentos se incluyeran en los campos buscados

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, breves términos usados)

Base CIBIS ARS, PPO-intern, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02 53534 A (DAIICHI PHARMA.) 11 de julio de 2002 (2002-07-11) página 315-página 318	1,16-20
E	WO 03 106462 A (PFIZER) 24 de diciembre de 2003 (2003-12-24) ejemplo 69 A	1

☐ En el resúmen C no concuerdan más documentos.

☒ En el resúmen se concuerdan miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'R' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de una citación o otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se trata solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación elvía para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de marzo de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/03/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

Israpat Patent Office, P.B. 3418 Pinar del Rio 2
N1.- 2240 HV Kaja-Jk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apn nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Procola, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/10776

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron incontestables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

A pesar que la reivindicación 11 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos farmacológicos de la composición/compuesto.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 23

porque se relacionan con partes de la técnica internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y en esta situación de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional envió invitaciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/110

Continuación de la Casilla 1.2

Reivindicaciones Nos.: 23

El alcance de la reivindicación 23 es tan confuso (Artículo 6 del PCT) que una búsqueda internacional significativa es imposible con respecto a esta reivindicación.

La atención del solicitante es dirigida al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, se relacionan con invenciones con respecto de las cuales no ha sido establecido reporte de búsqueda internacional, no requiere ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). El solicitante es avisado que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si o no fueren modificadas las reivindicaciones siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

11 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/10776

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0253534	A	11-07-2002	CA	2430978	A1	11-07-2002
				JP	1346982	A1	24-09-2003
				WO	02038534	A1	11-07-2002
				NO	20002994	A	27-08-2003
WO	03106462	A	24-12-2003	WO	03106462	A1	24-12-2003
				US	2004009965	A1	15-01-2004

Forma PCT ISA 214 (serie de familia de patentes) (Julio 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/L- 03/10776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/12 C07D401/12 C07D417/12 A61K31/427 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification) or system followed by classification symbols

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation, in the event that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search phase of data base and, where practical, search terms used

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 53534 A (DAIICHI PHARMA.) 11 July 2002 (2002-07-11) page 315 -page 318	1, 16-20
E	WO 03 106462 A (PFIZER) 24 December 2003 (2003-12-24) example 69A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of list C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may raise doubt as to priority claim(s) or which is cited in relation to the publication date of another claim, or other special reason (as specified)

C document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step; where the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step where the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

E document members of the same patent family

Date of 'P' or 'L' document at the international search

4 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010, 6000 Luxembourg
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-7000, Tel. 31 631 690 00
Fax: (+31-70) 340 3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: International application No.
PCT/EP 03/10776

13

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 23
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in the International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effecting an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ As required additional search fees were timely paid by the applicant, consequently, this International Search Report is made up of the Invention List mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 23

The scope of claim 23 is so unclear (Art. 6 PCT) that a meaningful international search is impossible with regard to this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

relation on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10776

Patent document disc in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0253534	A	11-07-2002	CA 2430978 A1	11-07-2002
			EP 1346982 A1	24-09-2003
			WO 02053534 A1	11-07-2002
			NO 20032994 A	27-08-2003
WO 03106462	A	24-12-2003	WO 03106462 A1	24-12-2003
			US 2004009965 A1	15-01-2004

16

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de abril de 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/031179 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 403/12,
401/12, 417/12, A61K 31/427, A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/010776

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Septiembre de 2003
(26.09.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60415,737 J de octubre de 2002 (03.10.2002) US

(71) Solicitante: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor: CORBETT, Wendy, Lou; 36 Ridgewood Drive,
Randolph, NJ 07869 (US).

(74) Agente: BRODBECK, Michel; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

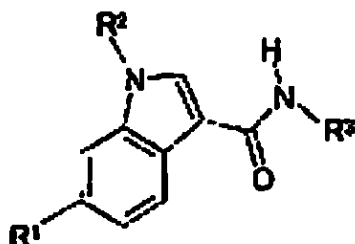
Publicadas

- Con reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado al recibir de ese reporte

- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir de modificaciones.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Los Notas: Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título: INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA (GK)



1

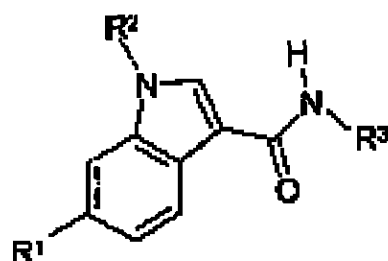
(57) Resumen: La presente invención proporciona activadores de glucoquinasa de la fórmula (I), en donde R¹, R² y R³ se define en la especificación. Los activadores de la Glucoquinasa son útiles para incrementar la secreción de insulina en el tratamiento de diabetes de tipo II.

77

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones:

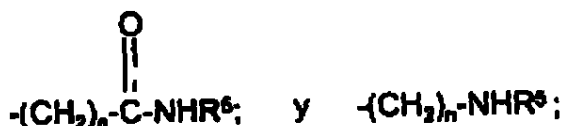
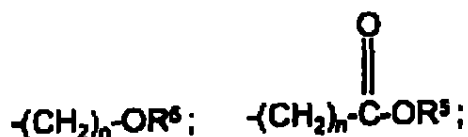
1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde

- 3 R¹ es halógeno, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metilico, metilsulfinilo, o metilsulfonilo;
- R² es alquilo inferior que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o -CH₂-R⁴ en donde R⁴ es cicloalquilo que tiene de 3 a 6
- 10 átomos de carbono; y
- R³ es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono sustituido o no sustituido conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3
- 15 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante; dicho anillo heteroaromático mono sustituido siendo monosustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo otro que el ad-
- 20 yacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,



en donde n es 0 ó 1; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R¹ es halógeno, nitró, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, metiltio, o metilsulfonilo.

3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde halo es fluoro, cloro o bromo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde R¹ es cloro.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² es alquilo inferior.

6. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 5, en donde R² es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo o isopentilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es -CH₂-R⁴ y R⁴ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

8. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 7, en donde R⁴ es ciclobutilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono sustituido o no sustituido con-

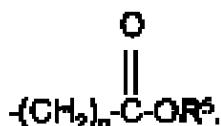
neclados por un átomo de carbono del anillo al grupo amina
mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miem-
bros contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de azufre
o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está
adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante con un
sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo,
trifluorometilo, cloro, bromo, o



10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 9, en donde
dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-
sustituido o no sustituido R^3 es tiazolilo, tiadiazolilo,
piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotia-
zolilo o pirazolilo.

11. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 10, en donde
dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-
sustituido o no sustituido R^3 es piridinilo o tiazolilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 3 a 11, en donde dicho anillo heteroaromático de
cinco o seis miembros R^3 está mono-sustituido en una posi-
ción en un átomo de carbono del anillo otro que es adyacen-
te a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente
seleccionados del grupo que consiste en metilo, trifluoro-
metilo, cloro, bromo, o

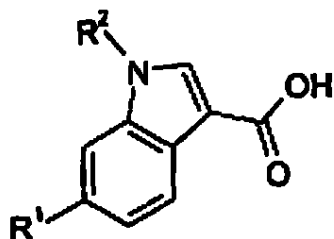


13. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 12, en donde
 R^3 es alquilo inferior.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en donde n es 1.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R¹ no está sustituido.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante.
17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende combinar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante.
18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como una sustancia activa terapéuticamente.
19. El uso de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento o profilaxis de diabetes tipo II.
20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de diabetes tipo II.
21. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de diabetes tipo II, cuyo método comprende administrar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un humano o a un animal.
22. Un proceso para la preparación de un compuesto de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho proceso que comprende:

a) acoplar un compuesto de la fórmula VI



en donde R¹ y R² son como se define en la reivindicación 1;
5 con un compuesto de la fórmula VII



en donde R³ es como se define en la reivindicación 1.

b) oxidar un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es metiltio a un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es metilsulfínio.
10

c) oxidar un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es metiltio a un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es metilsulfonio.

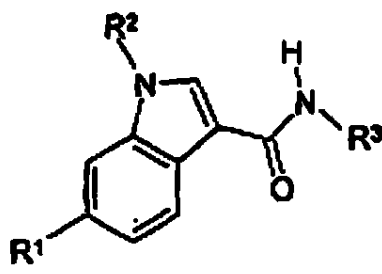
d) desproteger un compuesto de la fórmula I, en donde
15 R¹ es amino protegido o hidroxilo protegido.

e) convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I.

23. La invención tal como se define hasta aquí

Claims:

1. A compound of formula I:

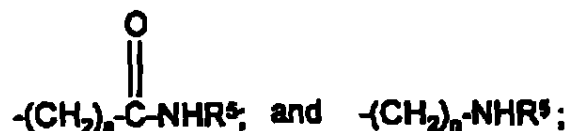
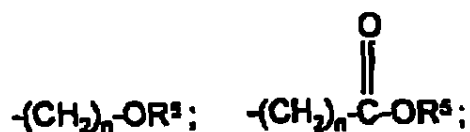


wherein

R^1 is halo, nitro, amino, cyano, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, trifluoromethoxy, methylthio, methylsulfinyl, or methylsulfonyl;

R^2 is lower alkyl having from 2 to 5 carbon atoms or $-CH_2-R^4$ wherein R^4 is cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; and

R^3 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom; said mono-substituted heteroaromatic ring being mono-substituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of methyl, trifluoromethyl, chloro, bromo, nitro, cyano,



wherein n is 0 or 1; and

R^5 is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

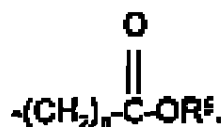
2. Compounds according to claim 1, wherein R^1 is halo, nitro, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, methylthio, or methylsulfonyl.
3. Compounds according to claim 2, wherein halo is fluoro, chloro or bromo.
4. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R^1 is chloro.
5. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R^2 is lower alkyl.
6. Compounds according to claim 5, wherein R^2 is ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl and isopentyl.
7. Compounds according to any of claims 1 to 6, wherein R^2 is $-CH_2-R^4$ and R^4 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.
8. Compounds according to claim 7, wherein R^4 is cyclobutyl.
9. Compounds according to any of claims 1 to 8, wherein R^3 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amine group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains 1, 2 or 3 heteroatoms selected from sulfur or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom with a substituent selected from the group consisting of methyl, trifluoromethyl, chloro, bromo, or

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 -(CH_2)_n-C-OR^4
 \end{array}$$
10. Compounds according to claim 9, wherein said unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring R^3 is thiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, isothiazolyl or pyrazolyl.

26

11. Compounds according to claim 10, wherein said unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring R^3 is pyridinyl or thiazolyl.

12. Compounds according to any of claims 9 to 11, wherein said five- or six-membered heteroaromatic ring R^3 is mono-substituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of methyl, trifluoromethyl, chloro, bromo, or



13. Compounds according to claim 12, wherein R^3 is lower alkyl.

14. Compounds according to any of claims claim 12 or 13, wherein n is 1.

15. Compounds according to any of claims 9 to 11, wherein said five- or six-membered heteroaromatic ring R^3 is unsubstituted.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

17. A process for the preparation of a pharmaceutical composition of claim 16 comprising combining a compound of formula I according to any one of claims 1 to 15 with a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

18. The compounds according to any of claims 1 to 15 for use as a therapeutic active substance.

19. The use of the compounds according to any of claims 1 to 15 for the treatment or prophylaxis of type II diabetes.

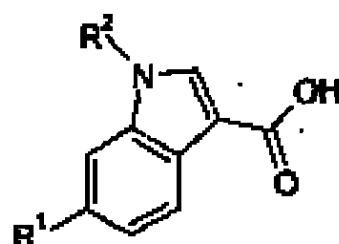
20. The use of a compound according to any of claims 1 to 15 for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of type II diabetes.

29

21. A method for the prophylactic or therapeutic treatment of type II diabetes, which method comprises administering a compound of any of claims 1 to 15 to a human being or an animal.

22. A process for the preparation of a compound according to any of claims 1 to 15, said process comprising:

a) coupling a compound of formula VI



wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1;

with a compound of formula VII



wherein R^3 is as defined in claim 1.

- b) oxidizing a compound of formula I, wherein R^1 is methylthio to a compound of formula I, wherein R^1 is methylsulfinyl.
- c) oxidizing a compound of formula I, wherein R^1 is methylthio to a compound of formula I, wherein R^1 is methylsulfonyl.
- d) deprotecting a compound of formula I, wherein R^1 is protected amino or protected hydroxy.
- e) converting a compound of formula I into another compound of formula I.

23. The invention as hereinbefore defined.

28

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes Caso 21271	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR		Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/10776	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.09.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.10.2002																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D403/12																											
Solicitante F.HOFFMANN-LA ROCHE AG																											
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u> 5 </u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td style="width: 90%;">Usos del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>				I	☒	Usos del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Usos del reporte																									
II	☐	Prioridad																									
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																									
IV	☐	Falta de unidad de invención																									
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
VI	☐	Ciertos documentos citados																									
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Fecha de presentación de la demanda 03.04.2004		Fecha de terminación de este reporte 25.11.2004																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-81298 Munich Tel. No. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax No. +49 89 2399-4465		Funcionario autorizado Friebel, I' Teléfono No. +49 89 2399-8552																									

1. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Cartúlas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-77 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-29 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 29.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubieran hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 21, 23

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos 20, 21, se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-20, 22

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-20, 22

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-20, 22

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

SECCION III

- 1). La reivindicación 21 se relaciona con el tratamiento del cuerpo humano y/o animal. De acuerdo con la Regla 67(1)(iv) no se requiere un examen para dicha reivindicación.
- 2). Puesto que la reivindicación 23 no contiene ninguna característica técnica, no se considera clara.

SECCION V

- 3). La técnica anterior relevante está representada por:

D1: WO 02/053534 A (DAIICHI PHARMA.) 11 de julio de 2002 (2002-07-11)

- 4). La materia reivindicada es novedosa comparada con D1, puesto que ninguno de los ejemplos citados revela la posición específica del heteroátomo comparada con la unión ligante entre el heterociclo y la mitad central.

La selección sobre D1 por lo tanto es novedosa.

- 5). D1 es la técnica anterior más cercana, puesto que los compuestos revelados ahí también tienen propiedades valiosas para tratar la diabetes.

Debido al alcance tan amplio revelado en D1, el alcance actual reivindicado es considerado como una selección sobre D1.

Por lo tanto, el problema que sustenta la solicitud actual parece ser la disposición de derivados de indole adicionales que muestran un efecto inesperado sobre D1.

Puesto que la persona experta en la técnica sabe que los compuestos comprendidos por la revelación de D1 pueden usarse para tratar la diabetes, se invita al solicitante a mostrar que la escogencia del alcance reivindicado específico no es arbitrario pero se basa en un efecto inesperado. Puesto que este efecto no ha sido mostrado aún, no se reconoce un paso inventivo.

Si el solicitante intenta presentar datos comparativos, el ejemplo comparativo debe ser el compuesto 69 en la página 315 de D1.

El solicitante sustenta la visión de que el mecanismo de acción de los compuestos de D1 y más específicamente el compuesto del ejemplo 89 es diferente del mecanismo de los compuestos reivindicados.

32

Sin embargo, aún esto estaría sustentado, un paso inventivo no podría basarse en dicha diferencia mientras el modo de acción de los compuestos reivindicados no debe esperarse de la enseñanza de la técnica anterior.

En este caso, parece que los compuestos de D1 y aquellos de la presente solicitud son útiles para tratar la diabetes.

Por lo tanto, la persona experta habría comenzado de D1 y habría concluido que la selección reivindicada retendría esta actividad. Si otra actividad, no mencionada o derivable de las enseñanzas de D1, puede demostrarse para los compuestos reivindicados, entonces podría reconocerse un paso inventivo.

Puesto que este efecto no ha sido mostrado, no se reconoce un paso inventivo.

6). No hay objeción respecto a aplicabilidad industrial.



25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21271	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/412)	
International application No. PCT/EP 03/10776	International filing date (day/month/year) 26.09.2003	Priority date (day/month/year) 03.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D403/12		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 30.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.10 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 86.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 03.04.2004	Date of completion of this report 25.11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4488	Authorized Officer: Friebe, F Telephone No. +49 89 2399-6552

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/10776

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed in this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*

Description, Pages

1-77 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims. Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/0776**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 21,23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 23 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20,22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-20,22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20,22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

SECTION III

1). Claim 21 relates to the treatment of human and/or animal bodies. According to Rule 67(1)(iv) an examination is not required for such a claim.

2). Since claim 23 does not contain any technical feature, it is regarded as unclear.

SECTION V

3). Relevant prior art is represented by:

D1: WO 02/053534 A (DAIICHI PHARMA.) 11 July 2002 (2002-07-11)

4). The claimed matter is novel vis-à-vis D1, since none of the cited examples discloses the specific position of the heteroatom compared to the linking bond between the heterocycle and the core moiety.

The selection over D1 is therefore novel.

5). D1 is the closest prior art, since compounds disclosed therein also possess valuable properties for treating diabetes..

Due to the very broad scope disclosed in D1, the current claimed scope is regarded as a selection over D1.

Thus, the problem underlying the current application appears to be the provision of further indole derivatives showing an unexpected effect over D1.

Since the skilled person knows that the compounds embraced by the disclosure of D1 can be used to treat diabetes, the applicant is invited to show that the choice of the specific claimed scope is not arbitrary but based on an unexpected effect.

Since this effect has not yet been shown, an inventive step is not acknowledged.

If the applicant intends to submit comparative data, the comparative example should be the compound 69 on page 315 of D1.

The applicant supports the view that the mechanism of action of the compounds of D1 and more particularly the compound of the example 69 is different from the mechanism of the claimed compounds.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/10776

33

However, even this would be substantiated, an inventive step could not be based on such a difference as long the mode of action of the claimed compound is not to be expected from the teaching of the prior art.

In this case, it appears that compounds of D1 and those of the present application are useful to treat diabetes.

Therefore, the skilled person would have started from D1 and would have concluded that the claimed selection would retain this activity. If another activity, not mentioned or derivable from the teaching of D1, can be demonstrated for the claimed compounds, then an inventive could be acknowledged.

Since this effect has not been shown, inventive step is not acknowledged.

6). There is no objection with regard to industrial applicability.

AR

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

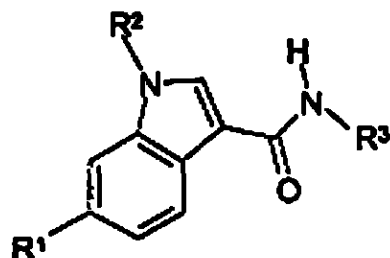
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA (GK)

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona glucoquinasa activadores de glucoquinasa de la fórmula I:



I

5 en donde R¹, R² y R³ se definen en la especificación. Los activadores de la Glucoquinasa son útiles para incrementar la secreción de insulina en el tratamiento de diabetes de tipo II.

INDOL-3-CARBOXANIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA (GK)

Caso 21271

[0001] Glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasas que se encuentran en mamíferos [Colowick, S.P., en *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-49, 1973]. Las hexoquinasas catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de glucosa a glucosa 6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, se encuentra principalmente en las células β -pancreáticas y células parenquimales del hígado. Además, la GK es un enzima que controla la tasa para el metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que se sabe que juegan un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero (Chipkin, S.R., Kelly, K.L., y Ruderman, N.B. en *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a la que GK muestra la mitad de la actividad máxima es aproximadamente de 9 mM. Las otras tres hexoquinasas se saturaron con glucosa a concentraciones mucho más bajas (<1 mM). Por consiguiente, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK alcanza la concentración de glucosa en sangre aumentando desde niveles en ayunas (5 mM) hasta niveles después de comer ($\approx$ 10-15 mM) siguiendo una comida que contenga carbohidratos [Printz, R.G., Magnuson, M.A., y Granner, D.K. en *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, y D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993]. Estos hallazgos contribuyeron hace una década a la hipótesis de que GK funciona como un sensor de glucosa en

41

células β y hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). En años recientes, estudios en animales transgénicos confirmaron que la GK desarrolla un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero. Los animales que no expresan la GK murieron varios días tras el nacimiento con una diabetes grave mientras que los animales que sobreexpresan GK mejoraron la tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. y al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Ric, E., Bosch, F. y al., *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). Un incremento en la exposición a la glucosa se asoció a través de GK en células β con un incremento de la secreción de insulina y en los hepatocitos para incrementar la deposición de glucógeno y quizás disminuyó la producción de glucosa

15 [0002] El hallazgo que la diabetes de tipo II inicio de madurez de jóvenes (MODY-2) es causada por pérdida de mutaciones funcionales en el gen GK sugiere que GK también funciona como un sensor de glucosa en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. y al., *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995).

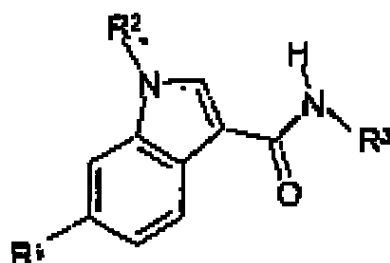
20 Evidencias adicionales apoyan el papel importante de GK en la regulación en el metabolismo de la glucosa en humanos se suministraron mediante la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes muestran una hipoglucemia de ayuno asociada con un nivel elevado inapropiado de insulina

25 del plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. y al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Mientras que las mutaciones del gen GK no se encuentran en la mayoría de los pa-

44

cientes con diabetes tipo II, compuestos que activan la GK, y así incrementan la sensibilidad del sistema sensor de la GK, será todavía útil en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todos los tipos de diabetes tipo II. Los activadores de la glucoquinasa incrementarán el flujo del metabolismo de glucosa en la células β y hepatocitos, que se acoplarán para incrementar la secreción de insulina. Tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes tipo II.

10 [0003] La presente invención suministra un compuesto de la fórmula I:

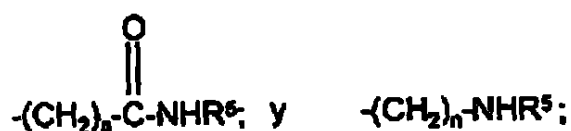
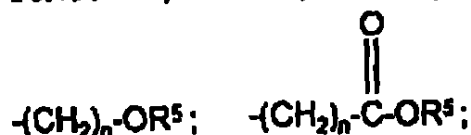


en donde R^1 es halo, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilaurilfinilo, o metilsulfonil;

15 R^2 es alquilo inferior que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o $-CH_2-R^4$ en donde R^4 es ciccalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y

R^3 Es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros monosustituido o no sustituido conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, donde el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante; dicho anillo hete-

roaromático mono-sustituído estando monosustituído en la posición en un átomo de carbono del anillo que no sea adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,



en donde n es 0 ó 1;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

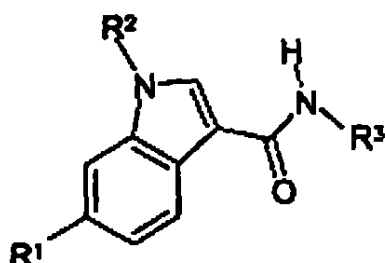
o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.

[0004] Los compuestos de la fórmula I se ha encontrado que activan la glucoquinasa in vitro. Los activadores de Glucoquinasa son útiles para incrementar la secreción de insulina en el tratamiento de diabetes de tipo II.

[0005] La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias activas terapéuticamente como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de diabetes tipo II. La presente invención además se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Además, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de diabetes tipo II, cuyo método comprende

administrar un compuesto de la fórmula I a humanos o a un animal.

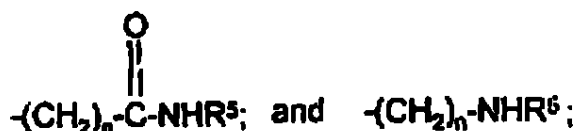
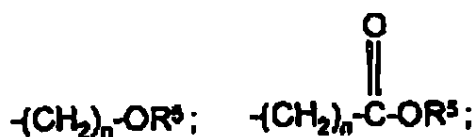
[0006] En más detalle, la presente invención proporciona compuestos, que son amidas de acuerdo con la fórmula I:



5 en donde R¹ es halo, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilsulfinilo, o metilsulfonilo;

R² es alquilo inferior que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo -CH₂-R⁴ en donde R⁴ es cicloalquilo que tiene de
10 3 a 6 átomos de carbono; y

R³ es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-
no sustituido o no sustituido conectado por un átomo de
carbono del anillo al grupo amida mostrado, cuyo anillo
heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3
15 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno,
con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al
átomo de carbono del anillo que conecta; dicho anillo hete-
roaromático mono-sustituido siendo monosustituido en una
posición en un átomo de carbono del anillo otro que no sea
20 adyacentes a dicho el átomo enlazante de carbono con un
sustituyente seleccionados del grupo que consiste en meti-
lo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,



en donde n es 0 ó 1;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.

- 5 [1007] Según lo usado en todas partes, el término "alquilo inferior" incluye ambos grupos alquilo de cadena ramificada y cadena lineal que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. Preferiblemente alquilo inferior son alquilos inferiores que tienen de 2 a
- 10 5 átomos de carbono como propilo e isopropilo

[1008] Según lo usado aquí, "perfluoro-alquilo inferior" significa cualquier grupo alquilo inferior en donde todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior están sustituidos o reemplazados por flúor. Entre los grupos preferidos de per-

15 fluoro alquilo inferior están trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.

[1009] Según lo usado aquí, "cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 6 áto-

20 mos de carbono. Un cicloalquilo preferido es ciclobutilo.

[010] Según lo usado aquí, cada uno de los términos "halógeno" y "halo", a menos que no se indique de otra manera, designan los 4 halógenos, es decir flúor, cloro, bromo, e yo-

46
óo. Un halógeno preferido es cloro.

[011] Según lo usado aquí, el término "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático mononuclear arilo como, por ejemplo, fenilo y tolilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en una o más posiciones con halógeno, nitro, alquilo inferior, o alcoxilo inferior. El término "arilo" también significa grupos arilo polinucleares como, por ejemplo, naftilo, antrilo, y fenantrilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en una o más posiciones con halógeno, nitro, alquilo inferior, o alcoxilo inferior. Grupos arilo preferidos son grupos arilo mononucleares no sustituidos y sustituidos, particularmente fenilo y tolilo. El término "arilalquilo" denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en que uno de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo son bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

[012] Según lo usado aquí, el término "alcoxilo inferior" incluye ambos grupos alcoxilo de cadena ramificada y de cadena lineal que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo propoxilo, isopropoxilo, preferiblemente metoxilo y etoxilo.

[013] Según lo usado aquí, el término "ácido alcanoico inferior" denota ácidos alcanóicos inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como el ácido propiónico, ácido acético y similares. El término "alcanoilo inferior" denota grupos alcanoilo monovalentes que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como propionilo, acetilo y similares. El térmi-

49

no "ácidos aróicos" denotan ácidos alcanóicos arilo donde arilo es como se definió anteriormente y alcanóico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "aróico" denota ácidos aróicos en donde arilo es como se definió anteriormente, con el grupo hidroxilo de la porción de $-COOH$ extraído. Entre los grupos aróico preferido es benzoilo.

[014] Según lo usado aquí, "tioalquilo inferior" significa un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente unido a un grupo tio que está unido al resto de la molécula, por ejemplo, metiltio. Según lo usado aquí, "sulfinilo alquilo inferior" significa un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente unido a un grupo sulfinilo (sulfoxido) que está unido al resto de la molécula, por ejemplo metilsulfinilo. Según lo usado aquí, "sulfonilo alquilo inferior" significa un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente unido a un grupo sulfonilo que se unió al resto de la molécula, por ejemplo, metilsulfonilo.

[015] Durante el curso de reacciones sintéticas, los varios grupos funcionales como el ácido carboxílico libre o grupos hidroxilo pueden protegerse via ésteres hidrolizables convencionales o grupos de protección éter. Según lo usado aquí, el término "éster hidrolizable o grupos de protección éter" designan cualquier éster o éter usado convencionalmente para proteger ácidos carboxílicos o alcoholes que se pueden hidrolizar para proporcionar el grupo hidroxilo o carboxilo respectivo. Grupos ésteres ejemplares útiles para estos propósitos son aquellos en que la porción de acilo deriva de un ácido alcanóico inferior, alcanóico inferior

arilo dicarboxílico alcano inferior. Entre los ácidos acti-
vados que se pueden utilizar para formar tales grupos están
anhídridos de ácido, haluros de ácido, preferiblemente clo-
ruros de ácido o bromuros de ácido derivados de arilo o
3 ácido alcanoico inferior. Ejemplos de anhídridos son an-
hídridos derivados de ácidos monocarboxílicos como anhídri-
do acético, anhídrido del ácido benzoico, y anhídrido del
ácido dicarboxílico alcano inferior, por ejemplo, anhídrido
succínico así como formatos de cloro por ejemplo, cloro-
10 formatos de triclorometilo y cloroformatos de etilo sien-
do preferidos. Un grupo de protección éter adecuado para
alcoholes puede ser, por ejemplo, un tetrahidropirano
éter como 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-pirano éter. Otros
éteres adecuados son arilmetiléteres como bencilo, benci-
15 drilo o tritilo éteres o α -alcoxilo inferior, alquilo infe-
rior éteres, por ejemplo, metoximetilo o alílico éteres o
alquilo sililéteres como trimetilsililéter.

[016] El término "grupo de protección amino" designa cual-
quier grupo de protección amino convencional que puede es-
20 cindirse para proporcionar el grupo amino libre. Los grupos
de protección preferidos son los grupos de protección amí-
nos convencionales utilizados en síntesis de péptidos. Es-
pecialmente preferidos son aquellos grupos de protección
amino que son escindidos bajo condiciones ácidas suaves
25 de cerca de pH=2 a 3. Grupo de protección amino particular-
mente preferido incluye carbamato de t-butilo (BOC), benci-
lo carbamato (CBZ), y carbamato de 9-fluorenilmetilo
(Fmoc).

[017] El anillo heteroaromático definido por R^1 puede ser un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros monosustituido o no sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, o azufre y está unido por un carbono del anillo a la amina del grupo amida mostrado. El anillo heteroaromático contiene un primer heteroátomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante, y si presenta, los otros heteroátomo(s) pueden ser azufre, oxígeno, o nitrógeno. Tales anillos heteroaromáticos incluyen, por ejemplo, piridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, y pirazolilo. Entre los anillos heteroaromáticos preferidos están piridinilo, pirazinilo, y tiazolilo, con piridinilo y tiazolilo siendo especialmente preferidos. Estos anillos heteroaromáticos que constituyen R^1 están conectados vía un átomo de carbono del anillo al grupo amida para formar las amidas de la fórmula I. El átomo de carbono del anillo del anillo heteroaromático que está conectado vía un enlace amida para formar el compuesto de la fórmula I no puede tener ningún sustituyente.

[018] Cuando R^1 es un anillo heteroaromático de cinco miembros mono sustituido o no sustituido, los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno adyacente al anillo de carbono enlazante y un segundo heteroátomo adyacente al carbono del anillo enlazante o adyacente al primer heteroátomo dicho. Los anillos heteroaromáticos de cinco miembros preferidos contienen 2 ó 3 heteroátomos con tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, y triadiazolilo

siendo especialmente preferidos. Un anillo heteroaromático de cinco miembros más preferido es tiazolilo. Cuando el anillo heteroaromático es un heteroaromático de seis miembros, el anillo está conectado por un carbono del anillo al grupo amina mostrado, con un heteroátomo de nitrógeno siendo adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante. Los anillos heteroaromáticos de seis miembros preferidos incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y triazinilo, con piridinilo siendo especialmente preferido.

[019] El término "sales aceptables farmacéuticamente" según lo usado aquí incluyen cualquier sal con ambos ácidos aceptables farmacéuticamente orgánicos e inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido para-tolueno sulfónico y similares. El término "sales aceptables farmacéuticamente" también incluye cualquier sal básica aceptable farmacéuticamente como sales de amina, sales de trialquilo amina y similares. Tales sales pueden formarse bastante fácilmente por aquellos experimentados en la materia usando técnicas estándares.

[020] En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde R¹ es halógeno, nítro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, metiltio, o metilsulfonilo. Los halo preferidos en el sustituyente R¹ son flúor, cloro y bromo. R¹ preferido es halógeno como clo-

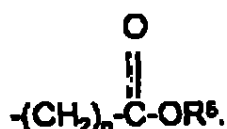
ro.

[021] En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde R^2 es alquilo inferior que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo y isopentilo. En todavía otra realización, R^2 es $-CH_2-R^3$ en donde R^3 es ciclicalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, con ciclobutilo siendo especialmente preferido.

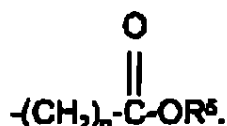
[022] En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde R^3 es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono sustituido o no sustituido conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de azufre o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante. Preferiblemente anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros mono sustituidos o no sustituidos R^3 son tiazolilo, triadiazolilo, piridinilo, pirazínilo, piridazínilo, isoxazoliilo, isotiazolilo y pirazolilo, con piridinilo y tiazolilo siendo especialmente preferidos.

[023] Los anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros mono sustituidos R^3 son preferiblemente sustituidos en la posición en un átomo de carbono del anillo que no sea adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o

-14-



[024] En una realización preferible, R^5 es un anillo heteroaromático mono sustituido seleccionados de tiazolilo, tiazolilico, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, con piridinilo y tiazolilo siendo especialmente preferidos, dicho anillo heteroaromático estando mono sustituido por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o



[025] En otra realización preferida, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R^5 está no sustituido.

[026] En todavía otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde R^5 es alquilo inferior, preferiblemente que tiene 1 o 2 átomos de carbono, como, por ejemplo, etilo.

[027] En una realización preferida, n es 1.

[028] Compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico;

- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico;
- 5 Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metansulfonil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 15 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico;
- 20 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico;
- 25 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico;

- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclobutilometil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- 3 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico;
- [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Firidin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (4-metil-tiazol-2-il)
- 15 (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico
- (5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico
- (2-[(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo;
- 20 (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico
- (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 25 (5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

Y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[029] Además compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

- 5 Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilo-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico;
- 10 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-15 indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metansulfonil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- 20 Tiazol-ilamida del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

Y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

- 25 [030] Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:
- Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico;

5 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico;

10 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico;

Y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[031] Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

15 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico;

20 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico;

Y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[032] Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

25 [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

26 Piridin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[033] Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (2-((6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxil)-amino)-tiazol-4-il)-acetato de etilo;

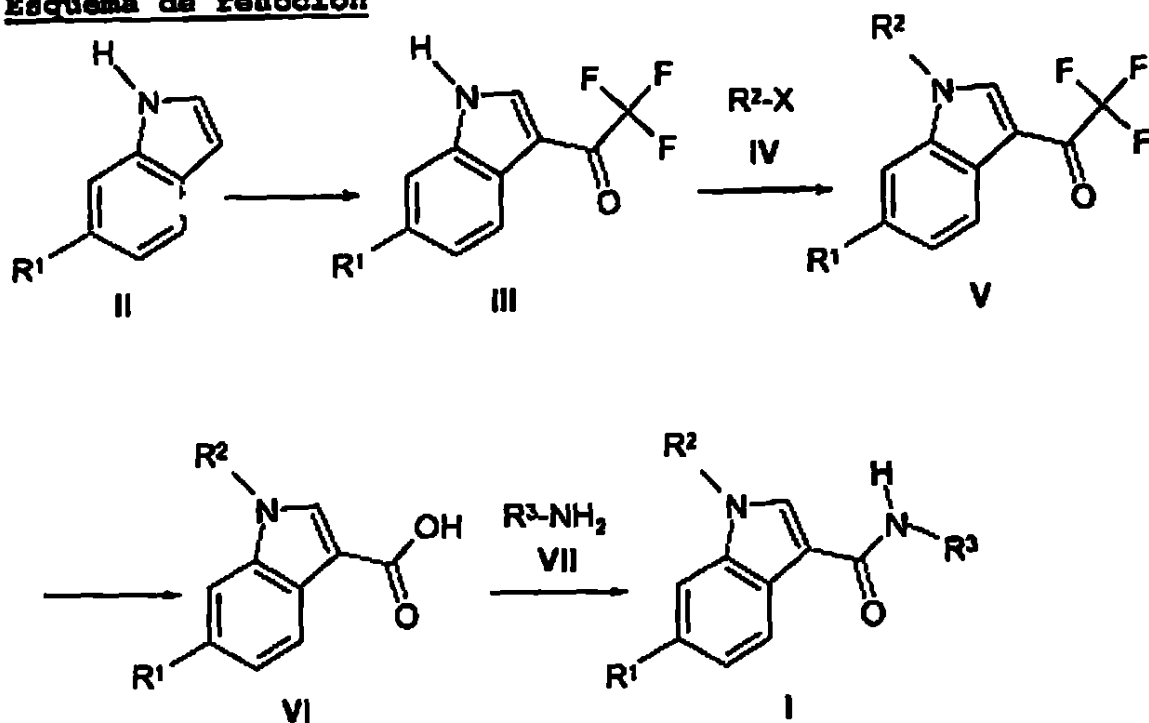
y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[034] Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son seleccionados del grupo que consiste en:

- (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

[035] El compuesto de la fórmula I puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

Esquema de reacción

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como anteriormente, y X es halógeno, preferiblemente yodo o bromo.

[036] En el primer paso de este Esquema de reacción, un compuesto indol de fórmula II se convirtió en el correspondiente compuesto 3-trifluoroacetilindol de la fórmula III por tratamiento con anhídrido trifluoroacético en un disolvente miscible en agua, polar como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformanida (J. Chem. Soc. 1954, 1651-1653; Org. Prep. Proc. Int. 1970, 2, 297-303).

[037] El compuesto 3-trifluoroacetilindol de la fórmula III puede reaccionar con el haluro de alquilo de la fórmula IV para producir el compuesto N-alquilado de la fórmula V. Esta reacción puede realizarse mediante cualquier método convencional de N-alquilación de un indol. Las condiciones preferidas para N-alquilación del compuesto 3-trifluoroacetilindol de la fórmula III incluyen desprotona-

ción del indol-NH con exceso de carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida seguido de tratamiento con el haluro de alquilo deseado y luego a continuación calentamiento de la mezcla de reacción a temperaturas altas, de 60°C a 75°C
5 siendo preferidas.

[038] El compuesto N-alquilado 3-trifluoroacetilindol de la fórmula V puede convertirse luego al compuesto ácido N-alquilado indol-3-carboxílico de la fórmula VI. El compuesto de la fórmula V fácilmente sufre una reacción de esci-
10 sión del haloformo con hidróxido de sodio acuoso al 20% bajo condiciones de reflujo para proporcionar el deseado compuesto ácido indol-3-carboxílico de la fórmula VI (J. Chem. Soc. 1954, 1651-1653; Org. Prep. Proc. Int. 1970, 2, 297-303).

15 [039] El compuesto de la fórmula VI se condensa luego con el compuesto de la fórmula VII vía acoplamiento peptídico convencional para producir el deseado compuesto de la fórmula I. Llevando a cabo esta reacción, por cualquier método convencional de condensación una amina primaria con un ácido
20 carboxílico pueden utilizarse para efectuar esta conversión.

[040] Los indoles de la fórmula II en donde R¹ es cloro[6-cloroindol], fluoro[6-fluoroindol], bromo[6-bromo-indol], nitro[6-nitroindol], amino[6-aminoindol], ciano[6-ciano-
25 indol], metilo[6-metilindol], trifluoro-metilo[6-(trifluoro-metil)indol], hidroxil[6-hidroxil-indol], metoxi[6-metoxilindol], y benciloxi[6-bencil-oxilindol] están disponibles comercialmente.

62

[041] Los indoles de la fórmula II en donde R^1 es trifluorometoxilo, metiltio, y yodo pueden prepararse a partir de aquellos experimentados en la materia usando transformaciones sintéticas comunicadas en la literatura química: (a) 6-(trifluorometoxi)indol, *J. Med. Chem.* 1998, 41(10), 1598-1612; (b) 6-(metiltio)indol, *PCT Int. Appl.* (1996), WO 9804553 A1; y (c) 6-yodoindol, *Heterocycles* 1987, 26(11), 2817-2822.

[042] Los indoles de la fórmula II en donde R^1 es amino e hidroxilo deben protegerse antes de realizar el esquema de reacción. El grupo amino y el grupo hidroxilo pueden protegerse con cualquier grupo ácido eliminable convencional. Los grupos de protección se eliminaron de los grupos hidroxilo y amina después del paso de acoplamiento del compuesto de la fórmula VI con la amina de la fórmula VII para producir el deseado compuesto de la fórmula I.

[043] Una vez los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es metiltio, están disponibles pueden convertirse en correspondientes compuestos de la fórmula I en donde R^1 es metilsulfinilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente metiltio a un sustituyente metilsulfinilo (sulfóxido) puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otra parte, si se desea para producir compuestos de fórmula I en donde R^1 es metilsulfonilo, los compuestos de la fórmula I en donde R^1 es metiltio puede usarse también como materiales de partida. Algún método convencional de oxidación de un sustituyente metiltio a un sustituyente metilsulfonilo pueden utilizarse para efectuar esta conver-

sión.

[044] Los compuestos heteroaromáticos de amino de la fórmula VII están disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura química, o pueden prepararse a partir de aquellos experimentados en la materia usando adaptaciones de transformaciones sintéticas estándares comunicadas en la literatura química. Para producir los compuestos de la fórmula I, las conversiones sintéticas descritas aquí para producir el deseado sustituyente R^3 pueden situarse tanto antes como después que los compuestos de la fórmula VII se conviertan en los compuestos de la fórmula I.

[045] Por ejemplo, los compuestos heteroaromáticos de amino de la fórmula VII, en donde uno de los sustituyentes es $-(CH_2)_nCOOR^5$ y donde $n = 0$ ó 1 y R^5 es hidrógeno o alquilo inferior, pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos $-(CH_2)_nCOOH$ ($n = 0$ y R^5 es hidrógeno). Cualquier método de homologación de carbono convencional pueden utilizarse para convertir un ácido carboxílico inferior a sus homólogos superiores (ver por ejemplo, Skeean, R. W.; Gosl, O. F. *Synthesis*, 1990, 628), que a su vez pueden convertirse en los correspondientes ésteres alquilo inferior usando algún método de esterificación convencional. Los compuestos heteroaromáticos de amino de la fórmula VII, en donde uno de los sustituyentes son $-(CH_2)_nC(=O)NHR^5$ y donde $n = 0$ ó 1 y R^5 es hidrógeno o alquilo inferior, pueden a su vez realizarse mediante los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente. Cualquier método convencional de conversión de ácidos carboxílicos a las co-

respondientes amidas puede ser utilizado para efectuar esta conversión. A su vez, las amidas alquilo inferior pueden convertirse en las correspondientes aminas de fórmula VII, en donde uno de los sustituyentes es $-(CH_2)_nNHR^5$ y donde $n=1$, por cualquier método de reducción de amidas convencional. Los compuestos heteroaromáticos de amino de la fórmula VII, en donde una de las sustituciones reivindicadas es $-(CH_2)_nOR^5$ y donde $n = 1$, puede prepararse a partir del éster de alquilo inferior correspondiente mencionado anteriormente. Los ésteres alquilo inferior pueden convertirse a los correspondientes alcoholes usando algún método de reducción de ésteres convencional.

[046] Tales aminas y alcoholes descritos anteriormente tuvieron que ser protegidos selectivamente antes de realizar el paso de condensación. El grupo amino y grupo alcohol pueden protegerse con cualquier grupo eliminable ácido convencional. Los grupos de protección se eliminan luego a partir de los grupos alcohol y amina después del paso de acoplamiento para producir los compuestos deseados de la fórmula I.

[047] Si se desea para producir los compuestos heteroaromáticos de amino de la fórmula VII en donde uno de los sustituyentes es ciano o el compuesto de la fórmula I en donde uno de los sustituyentes en el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros es ciano, entonces los correspondientes halógenos (especialmente bromo) pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de conversión de un halógeno a un cianuro puede ser utilizado

para efectuar esta conversión.

[048] Todos los compuestos de la fórmula I, que incluyen los compuestos listados en los ejemplos, glucoquinasa activada in vitro por el procedimiento de Ejemplo de Actividad biológica A. De este modo, incrementan el flujo del metabolismo de la glucosa, que causa un incremento de la secreción de insulina. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para incrementar la secreción de insulina.

10 [049] Basándose en su capacidad de activar la glucoquinasa, los compuestos de la anterior fórmula I pueden usarse como medicamentos para el tratamiento de diabetes tipo II. Por consiguiente, según lo mencionado antes, medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I son también un objeto de la presente invención, como es un proceso para la fabricación de tales medicamentos, cuyo proceso comprende traer uno o más compuestos de la fórmula I y, si se desea, uno o más sustancias valiosas terapéuticamente en una forma de administración galénica, por ejemplo combinando un
15 compuesto de fórmula I con un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante.

[050] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina blanda o dura,
25 soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede también realizarse rectalmente, por ejemplo usando supositorios; localmente o percutáneamente, por ejemplo usando ungüentos, cremas, geles o soluciones; o parenteral-

mente, por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intratecalmente o transdérmicamente, usando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede realizarse sublingualmente o como un aerosol, por ejemplo en la forma de un espray. Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina dura los compuestos de la presente invención puede ser mezclados con excipientes inertes farmacéuticamente, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco o ácido esteárico o sales de las mismas. Excipientes adecuados para usar con cápsulas de gelatina blanda incluye por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos etc.; de acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos puede sin embargo darse el caso que no se necesite ningún excipiente en absoluto para las cápsulas de gelatina blanda. Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que pueden usarse incluyen por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y glucosa. Para soluciones inyectables, excipientes que pueden usarse incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, y aceites vegetales. Para supositorios, y aplicación percutánea o local, excipientes que pueden usarse incluyen por ejemplo aceites endurecidos o naturales, ceras, grasas y polioles líquidos o semisólidos. Las composiciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes esta-

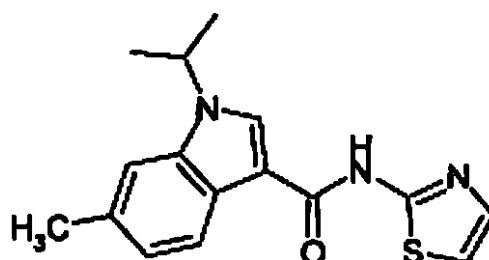
bilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Según lo mencionado antes, pueden también
5 contener otros agentes valiosos terapéuticamente. Es un pre-requisito que todos los adyuvantes usados en la fabricación de las preparaciones no sean tóxicos.

[051] Formas preferidas de uso son la administración intravenosa, intramuscular u oral, más preferida es la administración oral. Las dosis en que los compuestos de fórmula I
10 se administran en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requisitos del paciente y el modo de aplicación. En general, dosis de alrededor de 1-100 mg/kg peso corporal por día
15 tran en consideración.

[052] La presente invención abarca los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-Isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico



20

[053] Una solución de 6-metil-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,43 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. En este momento, el precipitado

resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar el 2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (146 mg, 5%) como un sólido blanco: pf 216-218°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_8F_3NO$ (M^+) 227,0558, encontrado 227,0554.

[054] Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (1,5 g, 6,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (2,26 g, 16,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,99 mL, 9,90 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). El estrato orgánico se lavó luego con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (1,61 g, 90,6%) como un sólido rosa: pf 65-68°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{14}F_3NO$ (M^+) 269,1027, encontrado 269,1037.

[055] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (1,50 g, 5,57 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (20 mL) se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL), y luego se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (50 mL). El estrato orgánico se

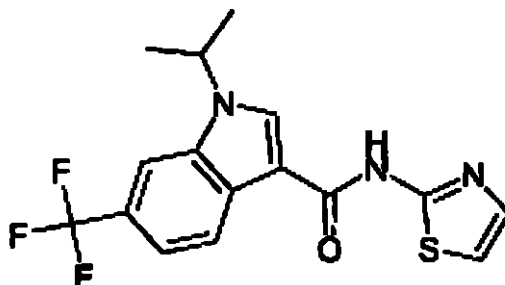
lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se
5 concentró al vacío para proporcionar el ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (1,19 g, 98%) como un sólido amarillo: pf 185-186°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{13}NO_2$ (M^-) 217,1103, encontrado 217,1110.

[056] Una solución de trifenilfosfina (628 mg, 2,39 mmol) en
10 cloruro de metileno (5 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (425 mg, 2,39 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se trató con el ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (400 mg, 1,94 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se
15 pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (424 mg, 4,23 mmol) y se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N
20 (40 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 x 40 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 1/1 hexa-
25 nos/acetato de etilo) proporcionó el tiazol-2-ilamida de ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (229 mg, 41,5%) como un sólido marrón amarillento: pf 215-217°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_5$ (M^+) 363,0041, encontrado

363,0034.

Ejemplo 2

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-Isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico



5 [057] Una solución de 6-trifluorometil-1H-indol (2,0 g, 10,80 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (2,29 mL, 16,20 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se dejó calentar a 25°C donde se agitó durante 16 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (150 mL) y se agitó a 25°C durante 5 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (200 mL), y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (2,95 g, 97%) como un sólido blanco: pf 15 250-251°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_9F_6NO$ (M⁺) 281,0275, encontrado 281,0266.

[058] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (1,0 g, 3,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (1,22 g, 8,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con 2-yodopropano (0,53 mL, 5,34 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 4 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (75 mL) y aceta-

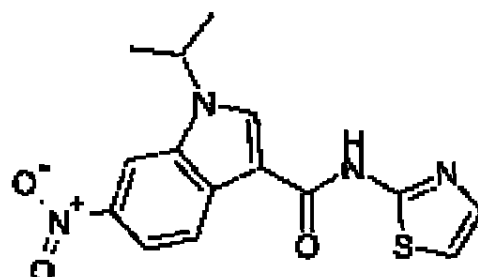
- to de etilo (75 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 25 mL), agua (1 x 50 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (850 mg, 74%) como un sólido naranja pálido: pf 92-93°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{11}F_6NO$ (M^+) 323,0745, encontrado 323,0739.
- 10 [059] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (800 mg, 2,48 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (12 mL) se calentó a 110°C durante 3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (704 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 177-178°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{12}F_3NO_2$ (M^+) 271,0820, se encontró 271,0807.
- 20 [060] Una solución de trifenilfosfina (377 mg, 1,44 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (256 mg, 1,44 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó
- 2
- 22

durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (255 mg, 2.54 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, sílice, dietilo éter) proporcionó el tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (43 mg, 11%) como un sólido rosa pálido; mp 246-247°C; ^1H -NMR m/e calculado para $C_{16}H_{14}F_3N_3OS$ (M^+) 353.0810, se encontró 353.0801.

15

Ejemplo 3

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico



[061] Una solución de 6-nitro-1H-indol (1.0 g, 6.17 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (1.31 mL, 9.25 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 16 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (100 mL) y se agitó a 25°C durante 5 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó

con agua (100 mL), y se secó al vacío. Este sólido se redi-
solvió en tetrahidrofurano (9 mL) a 25°C, y la solución re-
sultante se trató con anhídrido trifluoroacético (1 mL,
7,08 mmol) y se agitó a 25°C durante 1 h. El precipitado re-
sultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se
secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-
nitro-1H-indol-3-il)-etanona (646 mg, 40%) como un sólido
amarillo: pf 263-265°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_5F_3N_2O_3$
(M⁺) 258,0252, encontrado 259,0253.

10 [062] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-nitro-1H-
indol-3-il)-etanona (1,0 g, 3,87 mmol) en N,N-
dimetilformamida (10 mL) a 25°C se trató con carbonato de
potasio (1,34 g, 9,68 mmol). La mezcla resultante se agitó
a 25°C durante 10 min y luego se trató con 2-yodopropano
15 (0,58 mL, 5,81 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante
3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se par-
ticionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta
mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acu-
oso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con agua (1 x 50
20 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x
50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se
concentró al vacío proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(1-
isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona (581 mg, 98%) como
un sólido amarillo: pf 143-145°C; EI-HRMS m/e calculado para
25 $C_{14}H_{14}F_3NO$ (M⁺) 269,1027, se encontró 269,1037.

[063] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-
nitro-1H-indol-3-il)-etanona (525 mg, 1,75 mmol) en una so-
lución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (10 mL) se ca-

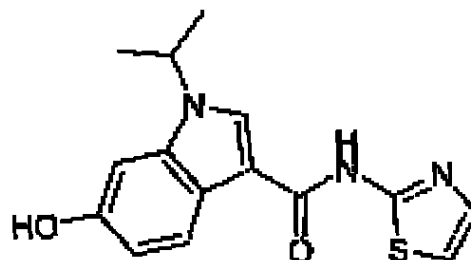
lento a 110°C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL); secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío proporcionó el ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico (436 mg, 99%) como un sólido amarillo; p_m 242-243°C; EI-HRM9 m/e calculado para $C_{12}H_{11}N_2O_4$ (M⁺) 248,0797, se encontró 248,0796.

[064] Una solución del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,81 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,85 mmol) a 25°C se trató con hexafluoro fosfato de benzotriazol-1-iloxi - tris(dimetilamino) fosfonio (463 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 20 min. En este momento, la reacción se trató con 2-aminotiazol (136 mg, 1,85 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en una solución caliente de 1/1 hexanos/acetato de etilo y luego se filtró. El se filtró se enfrió en el congelador durante 1 h. En este momento, el sólido resultante se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH

40S, Silica, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico de la (13 mg, 4,9%) como un sólido amarillo: pf 236-239°C; EI-MS m/e calculado para $C_{15}H_{14}N_4O_3S$ (M^+) 330,0786, encontrado 330,0792.

Ejemplo 4

Tiazol-2-ilamida Ácido 6-Hidroxi-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



10 [065] Una solución del 6-metoxi-1H-indol (927 mg, 6,30 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (1,33 mL, 9,45 mmol) seguido por tetrahydrofurano adicional (3 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,56 g, 94,5%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-MS m/e calculado para $C_{11}H_9F_3NO_2$ (M^+) 243,0507, 15 encontrado 243,0515.

[066] Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,0 g, 4,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (1,42 mg, 10,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30

min y luego se trató con 2-yodopropano (0,62 mL, 6,17 mmol). La reacción se calentó a 85°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se
5 trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage
10 (FLASH 40M, Silice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (99 mg, 85%) como un sólido amarillo: pf 59-60°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{11}F_3NO_2$ (M⁺) 285,0977, encontrado 285,0974.

15 [067] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (950 mg, 3,33 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (12 mL) se calentó a 105°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (50 mL) y acetato de
20 etilo (50 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (35 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo, y se secó al vacío para proporcionar
25 el ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (553 mg, 71%) como agujas naranjas: pf 162-163°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}NO_3$ (M⁺) 233,1052, encontrado 233,1056.

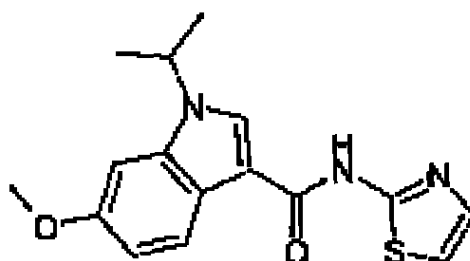
[068] Una solución de triphenilfosfina (219 mg, 0,84 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (149 mg, 0,84 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (130 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (148 mg, 1,48 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 405, Silice, 1/1 hexano/acetato de etilo) proporcionó el ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilamida (101 mg, 50%) como sólido marrón amarillento: pf 182-185°C; EI-MS m/e calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_2S$ (M^+) 315,1041, encontrado 315,1039.

[069] Una solución 1,0M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (2,70 mL, 2,70 mmol) a 25°C se trató con una solución del tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (85 mg, 0,27 mmol) en cloruro de metileno (2,7 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. En este momento, la reacción se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso (3 mL). La

mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el tiazol-2-ilamida del ácido (6-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (31,9 mg, 39%) como un sólido amarillo: pf 239-241°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_2$ (M^+) 315,1041, encontrado 315,1039.

Ejemplo 5

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-Isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico



[070] Una solución del 6-metoxi-1H-indol (927 mg, 6,30 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (1,33 mL, 9,45 mmol) seguido por tetrahidrofurano adicional (3 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,56 g, 94,5%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{15}F_3NO_2$ (M^+) 243,0507, encontrado 243,0515.

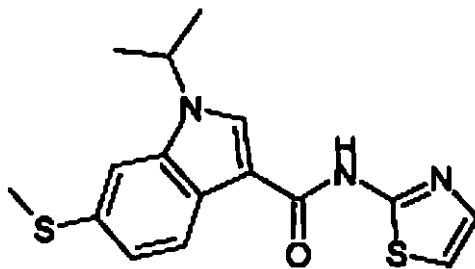
[071] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,0 g, 4,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (1,42 mg, 10,28 mmol). La mezcla resultante se agi-

- tó a 25°C durante 30 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,62 mL, 6,17 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL).
- 5 Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó, 2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (39 mg, 85%) como un sólido amarillo: pf 58-60°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{14}F_3NO_2$ (M^+) 285,0977, encontrado 285,0974.
- 10 [072] Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (950 mg, 3,33 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (12 mL) se calentó a 105°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (35 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo, y se secó al vacío para proporcionar 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (553 mg, 71%) como agujas naranjas: pf 162-163°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{13}NO_3$ (M^+) 233,1052, encontrado 233,1056.
- 20 [073] Una solución de trifenilfosfina (219 mg, 0,84 mmol) en
- 25

cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (149 mg, 0,84 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (148 mg, 1,48 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 409, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etil) proporcionó la tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (101 mg, 50%) como un sólido marrón: pf 182-185°C; EI-MS m/e calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_2S$ (M⁺) 315,1041, encontrado 315,1039.

Ejemplo 6

Tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico



[074] Una mezcla de hidruro de potasio en aceite mineral (35

pes .4, 3.04 g, 26.52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se
enfrió a 0°C luego se trató con una solución de 6-bromo-1H-
indol (5.20 g, 26.52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL). La
reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En este momento, la
5 reacción se enfrió a -78°C y se trató con una solución 1.7M
de terc-butilitio en pentano (31.2 mL, 53.04 mmol). La mez-
cla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min. En este mo-
mento, la reacción se añadió a una solución de metil bisul-
furo (4.78 mL, 53.04 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La
10 reacción luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó duran-
te 18 h. La reacción luego tratada mediante por la adición
de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (300
mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 500 mL). El es-
trato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio
15 acuosa saturada (1 x 300 mL), secada sobre sulfato de mag-
nesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de
flask: (Gel de sílice Merck 60, 230-400 malla, 9/1 hexa-
nos/acetato de etilo) proporcionó 6-metilsulfanil-1H-indol
(2.3 g, 53%) como un sólido grisáceo: pf 85-90°C; EI-HRMS
20 m/e calculado para C_9H_9NS (M^+) 163.0456, encontrado
163.0457.

[075] Una solución de 6-metilsulfanil-1H-indol (1.30 g, 7.96
mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriado a 0°C se trató con
anhídrido trifluoroacético (1.69 mL, 11.94 mmol) seguido
25 por tetrahidrofurano adicional (5 mL). La reacción se agitó
a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C. En es-
te momento, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se agi-
tó a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se reco-

gió por filtración y se secó al vacío. Debido a la presencia de aproximadamente un 10% no de reaccionante 6-metilsulfanil-1H-indol, el sólido resultante se trató en tetrahidrofurano (5 mL) y se retrató con anhídrido trifluoroacético (1,12 mL, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (1,03 g, 50%) como un sólido amarillo: pf 237-239°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₉F₃NOS (M⁺) 259,0279, encontrado 259,0270. [076] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (160 mg, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,11 mL, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h y luego se calentó a 60°C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Los estratos se separaron. El estrato acuoso se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (216 mg, 93%) como un sólido grisáceo: pf 67-69°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NOS (M⁺) 301,0748, encontrado 301,0740.

81

[077] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (2 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). La solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Los estratos luego se agitaron y separaron. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 402, sílice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (126 mg, 77%) como un sólido blanco: pf 132-133°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{15}NO_2S$ (M^+) 249,0823, encontrado 249,0819.

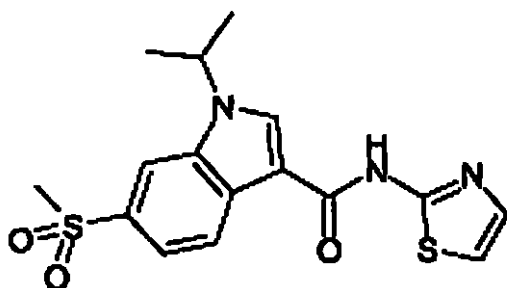
[078] Una solución del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (275 mg, 1,10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio (585 mg, 1,32 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,44 mL, 2,54 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. En este momento, la reacción se trató con 2-aminotiazol (254 mg, 2,54 mmol) y luego se agitó a 25°C durante 18 h. La reacción luego se particionó entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). Los estratos se agitaron y se separaron. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de

82

cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (155 mg, 42%) como sólido amarillo suave: pf 172-176°C; [ES]⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₇N₃OS₂ (M+Na)⁺ 354,0705, encontrado 354,0709.

Ejemplo 7

10 Tiazol-2-ilamida del ácido 1-Isopropil-6-metansulfonil-1H-indol-3-carboxílico



[079] Una mezcla de hidruro de potasio en aceite mineral (35 peso %, 3,04 g, 26,52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se enfrió a 0°C luego se trató con una solución de 6-bromo-1H-indol (5,20 g, 26,52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En este momento, la reacción se enfrió a -78°C y luego se trató con solución de terc-butilitio 1,7M en pentano (31,2 mL, 53,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min. En este momento, la reacción se añadió a una solución de metilo bisulfuro (4,78 mL, 53,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La reacción luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 18 h. En este momento, la reacción se trató por la

adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 500 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 300 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de flash (Gel de sílice Merck 60, 230-400 malla, 9:1 hexano/acetato de etilo) proporcionó 6-metilsulfanil-1H-indol (2,3 g, 53%) como un sólido grisáceo: pf 88-90°C; EI-MS m/e calculado para C_9H_9NS (M^+) 163,0456, encontrado 163,0457.

[08H] Una solución de 6-metilsulfanil-1H-indol (1,30 g, 7,96 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (1,69 mL, 11,94 mmol) seguido por tetrahidrofuran adicional (5 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C. En ese momento, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se agitó a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. Debido a la presencia de aproximadamente 6-metilsulfanil-1H-indol no reaccionante de un 10%, el sólido resultante se trató en tetrahidrofuran (5 mL) y se retrató con anhídrido trifluoroacético (1,12 mL, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (1,03 g, 50%) como un sólido anaranjado: pf 237-239°C; EI-MS m/e calculado para $C_{11}H_8F_3NOS$ (M^+) 259,0279, encontrado 259,0270.

[081] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (160 mg, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,11 mL, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h y luego se calentó a 60°C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Los estratos se separaron. El estrato acuoso se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílica, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (216 mg, 93%) como un sólido grisáceo: pf 67-69°C; (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para C₁₄H₁₄F₃NO₂ (M⁺) 301,0748, encontrado 301,0740.

[082] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (2 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). La solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Los estratos luego se agitaron y separaron. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílica, 2/1 hexanos/acetato de etilo)

proporcionó el ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (126 mg, 77%) como un sólido blanco: pf 132-133°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{13}NO_2S$ (M^+) 249,0823, encontrado 249,0819.

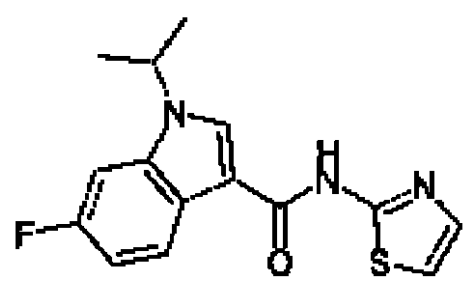
5 [083] Una solución del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (275 mg, 1,10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)cesonio (585 mg, 1,32 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,44 mL, 2,54 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. En este momento, la reacción se trató con 2-aminotiazol (254 mg, 2,54 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL). Los estratos se agitaron y se separaron. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el tiazol-2-ilamida del (ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico 155 mg, 42%) como sólido amarillo suave: pf 172-176°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{17}N_3OS_2$ ($M+Na$)⁺ 354,0705, encontrado 354,0709.

25 [084] Una solución del tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) a 25°C se trató con

Ácido fórmico (0,03 mL). La solución de reacción se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (94 mg, 0,83 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 2 h. En este momento, la reacción se reenfrió a 0°C, se sofocó por la adición de una solución de sulfuro de sodio acuosa saturada, y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución de 3/1 acetato de etilo/hexanos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el ácido 1-isopropil-6-metansulfonil-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilamida (33 mg, 55%) como un sólido blanco: pf 247-249°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₇N₃O₃S₂ (M+H)⁺ 364,0784, encontrado 364,0768.

Ejemplo 8

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[085] Una solución de 6-fluoro-1H-indol (1,0 g, 7,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (2,57 mL, 11,10 mmol). La reacción

se agitó a 0°C durante 1 h y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 2 h. En este momento, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona (330 mg, 19,3%) como un sólido blanco: pf 234-235°C; EI-IRMS m/e calculado para $C_{16}H_8F_3NO$ (M⁺) 231,0307, encontrado 231,0307.

[086] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona (1,63 g, 7,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (2,44 g, 17,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con 2-yodopropano (1,06 mL, 10,58 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 100 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/1 hexano/acetato de etilo) proporcionó la 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (1,74 g, 90%) como un sólido amarillo: pf 67-69°C; EI-IRMS m/e calculado para $C_{19}H_{11}F_3NO$ (M⁺) 273,0776, encontrado 273,0780.

[087] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (1,65 g, 6,04 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (25 mL) se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se

enfrió a 25°C, se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (50 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 100 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (1,29 g, 96%) como un sólido amarillo: pf 177-180°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{12}FNO_2$ (M⁺) 221,0852, encontrado 221,0850.

10 [088] Una solución de trifenilfosfina (771 mg, 2,34 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (523 mg, 2,94 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

15 (500 mg, 2,26 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (521 mg, 5,20 mmol) y se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (75 mL) y acetato

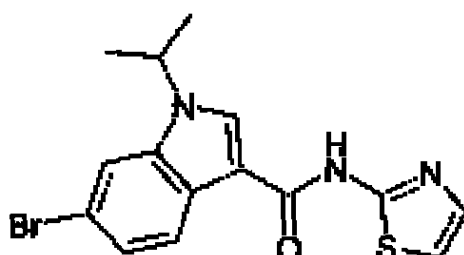
20 de etilo (75 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (50 mL). El estrato orgánico se lavó luego con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El estrato orgánico

25 se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-

carboxílico (160 mg, 23%) como sólido rosa: pf 203-204°C; EI-MS m/e calculado para $C_{15}H_{14}FN_3O_5$ (M^+) 363,0842, encontrado 363,0844.

Ejemplo 9

5 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[089] Una solución de 6-bromo-1H-indol (2,0 g, 10,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (2,16 mL, 15,30 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 2 h. En este momento, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1H-indol-3-il)-etanona (1,79 g, 60%) como un sólido blanco: pf 258-260°C; EI-MS m/e calculado para $C_{10}H_5BrF_3NO$ (M^+) 290,9511, encontrado 290,9511.

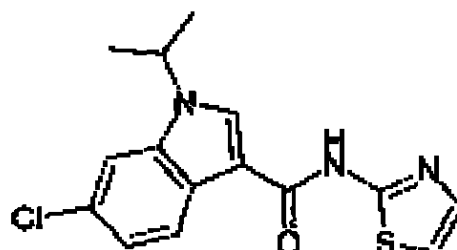
[090] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1H-indol-3-il)-etanona (3,0 g, 10,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 25°C se trató con carbonato de potasio (3,54 g, 25,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (1,54 mL, 15,41 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL).

- El estrato orgánico se lavó luego con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 100 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-etanona (3,38 g, 99%) como un sólido rosa: pf 77-79°C; EI-MS m/e calculado para $C_{17}H_{11}BrF_3NO$ (M⁺) 332,9976, encontrado 332,9975.
- [091] Una solución de la 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-etanona (3,30 g, 9,88 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (35 mL) se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (60 mL). El estrato orgánico se lavó luego con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 100 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-bromo-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (2,63 g, 94%) como un sólido amarillo: pf 207-209°C; EI-MS m/e calculado para $C_{17}H_{12}BrNO_2$ (M⁺) 281,0051, encontrado 281,0047.
- [092] Una solución de trietilfosfina (2,42 mg, 9,22 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (1,64 mg, 9,22 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-bromo-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (2,0 g, 7,09 mmol). La reacción se agitó a 0°C

durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (1,63 g, 16,31 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la mezcla se particionó entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (100 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 100 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40K, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la tiazol-2-ilamida del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico de (300 mg, 11,6%) como sólido blanco: pf 205-207°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{14}BrN_3OS$ (M^+) 363,0041, encontrado 363,0034.

Ejemplo 10

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[093] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El

92

precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-MS m/e calculado para $C_{12}H_9ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[094] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40K, Sílice, 3/1 hexano/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-MS m/e calculado para $C_{15}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0481, encontrado 289,0482.

[095] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50

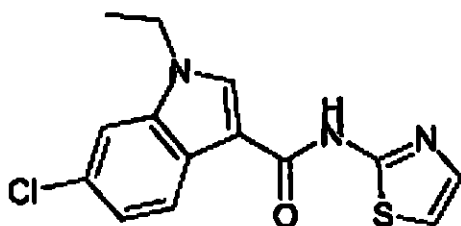
95

mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (365 mg, 93%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{13}ClNO_2$ (M^+) 237,0056, encontrado 237,0554.

[096] Una solución de trifenilfosfina (179 mg, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (122 mg, 0,68 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (125 mg, 0,53 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-amino-tiazol (121 mg, 1,21 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). El estrato orgánico se separó y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 20 mL), una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 x 20 mL), agua (1 x 20 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 20 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (62 mg, 37%) como un sólido rosa: pf 202-204°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{16}ClN_3O$ (M^+) 319,0546, encontrado 319,0547.

Ejemplo 11

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico



[097] Una solución del 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriada a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; E₁-HRMS m/e calculado para C₁₀H₇ClF₃NO (M⁺) 247,0512, encontrado 247,0506.

[098] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,03 mmol), y yodoetano (0,14 mL, 1,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se calentó a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (6 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se trató luego con una solución de 20% hidróxido de sodio

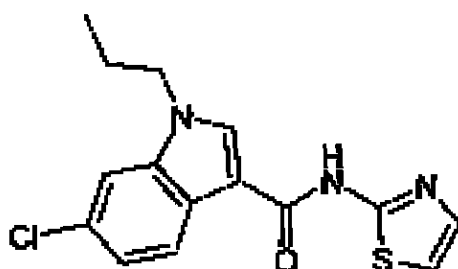
acuosa (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 50 mL), secado sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido: pf 225-227°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{10}ClNO_2$ (M⁺) 223,0400, encontrado 223,0400.

[099] Una solución del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (240 mg, 1,07 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se enfrió a 0°C y luego se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,14 mL, 1,61 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1 mL), y esta mezcla se añadió a una solución de 2-aminotiazol (214 mg, 2,14 mmol) y trietilamina (0,30 mL, 2,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). Esta mezcla se trató luego con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (15 mL). El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso 1 x 30 mL, agua (1 x 30 mL), y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (1 x 30 mL). El estrato

orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La recristalización a partir de acetato de etilo proporcionó la tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (27 mg, 3%) como un sólido amarillo pálido: pf 234-236°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{12}ClN_3O_2$ (M^+ : 305,0390, encontrado 305,0383.

Ejemplo 12

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico



- 10 [0100] Una solución del 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL).
- 15 El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_9ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.
- 20 [0101] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato de potasio (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 25°C durante 30 min. En este momento, la reacción se

trató con 1-yodopropano (0,12 mL, 1,21 mmol) y calentada a 60°C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (277,1 mg) como un sólido naranja que se usó sin purificación o caracterización.

[0102] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (277,1 mg, 0,61 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (2,7 mL) se calentó bajo reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL), y se extrajo con dietilo éter (1 x 50 mL). El estrato acuoso se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 mL). Los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (141,4 mg, 74%) como un sólido coloreado crema: p_f 179-180°C; EI-MSMS m/e calculado para $C_{13}H_{13}ClNO_2$ (M^+) 237,0556. encontrado 237,0556.

[0103] Una solución de trifenilfosfina (172 mg, 0,66 mmol) en

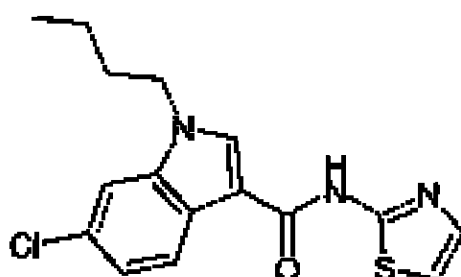
90

cloruro de metileno (2 mL) enfriado a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (117 mg, 0,66 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (120 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (126 mg, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución al 10% de ácido clorhídrico acuoso (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 405, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) suministró un sólido rosa suave que se trató con una solución 3/1 acetato de etilo/hexanos. El sólido se recogió por filtración para proporcionar tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (47 mg, 29%) como un sólido blanco; pf 175-176°C; EI-MSMS m/e calculado para $C_{18}H_{14}ClN_3O$ (M^+) 319,0546, encontrado 319,0540.

Ejemplo 13

23 **Tiazol-2-ilamida del ácido 1-Butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico**

101



[0104] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,50 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-MS m/c calculado para $C_{12}H_{13}ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0105] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato de potasio (214 mg, 2,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL) se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató luego con 1-yodobutano (0,14 mL, 1,21 mmol) y calentada a 60°C durante 5h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la 1-(1-butyl-6-cloro-

1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (283,7 mg) como un aceite naranja que se usó sin más purificación o caracterización.

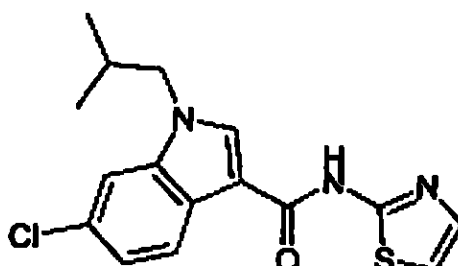
[0106] Una mezcla de la 1-(1-butil-6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (283,7 mg, 0,81 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuosa al 20% (2,7 mL) se calentó bajo reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (75 mL). Esta mezcla se extrajo con dietilo éter (1 x 50 mL). El estrato acuoso se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 mL). Los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (141,4 mg, 63,6%) como un sólido naranja pálido: pf 149-151°C; EI-MS m/e calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_2$ (M⁺) 251,0713, encontrado 251,0721.

[0107] Una solución de trifenilfosfina (176 mg, 0,67 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (119 mg, 0,67 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (130 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (129 mg, 1,29 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo

(50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de 10% ácido clorhídrico acuoso (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) suministró un sólido rojo suave que se trató con una solución 3/1 de acetato de etilo/hexanos. El sólido se recogió por filtración para proporcionar la tiazol-2-ilamida del ácido 1-butiril-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (45 mg, 26%) como un sólido blanco: pf 168-169°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3OS$ (M⁺) 333,0702, encontrado 333,0699.

Ejemplo 14

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico



[0108] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahydrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó

102

con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-MSMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

5 [0109] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato de potasio (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó a 25°C durante 30 min. Esta mezcla se trató luego con 1-bromo-2-metilpropano (0,13 mL, 1,21 mmol) y se calentó a
10 60°C durante 5h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturado (1 x 50 mL).
15 El estrato orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (282,7 mg) como un sólido amarillo oscuro que se usó sin más purificación o caracterización.

20 [0110] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (282,7 mg, 0,81 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (2,7 mL) se calentó bajo reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (75 mL). Esta mezcla
25 se extrajo con dietilo éter (1 x 50 mL). El estrato acuoso se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico se concentró y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 mL). Los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 mL)

103

y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico (161,4 mg, 79%) como un sólido coloreado crema: pf 205-206°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_2$ (M⁺) 251,0713, encontrado 251,0713.

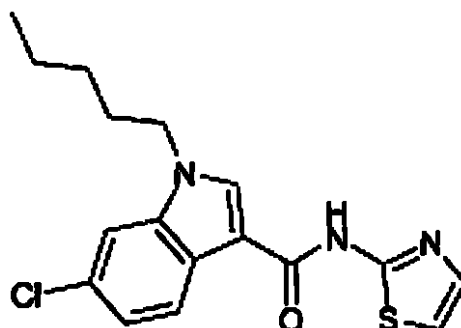
[0111] Una solución de trietilfosfina (196 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (133 mg, 0,75 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico (145 mg, 0,58 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (144 mg, 1,44 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) suministró un sólido rosa que se trató con una solución 3/1 de acetato de etilo/hexanos (3,0 mL). El sólido se recogió por filtración para proporcionar tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico de la (57 mg, 29%)

como un sólido rosa pálido: pf 200-202°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}ClN_2OS$ (M^+) 333,0762, encontrado 333,0737.

Ejemplo 15

Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico

5



[0112] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriada a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{15}ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0113] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,53 mmol), y 1-bromopentano (0,23 mL, 1,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se calentó a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (6 mL), se agitó, y

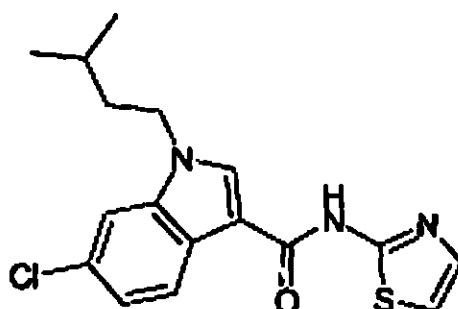
se separó. El estrato orgánico se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (315 mg, 98%) como un sólido amarillo: pf 152-154°C; EI-HSMS m/e calculado para $C_{14}H_{15}ClNO_2$ (M⁺) 265,0870, encontrado 265,0865.

[0114] Una solución de trifenilfosfina (355 mg, 1,35 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (240 mg, 1,35 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,13 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (263 mg, 2,83 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL), y una solu-

ción de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 30 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (101 mg, 25%) como un sólido rosa: pf 139-141°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{13}ClN_3O_2$ (M⁺) 347,0859, encontrado 347,0859.

Ejemplo 16

10 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-Cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico



[0115] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido tri-fluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{11}ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0116] Una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato de pota-

107

sio (214 mg, 2,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL; se agitó a 25°C durante 30 min. Esta mezcla se trató luego con 1-bromo-3-metilbutano (0,15 mL, 1,21 mmol) y luego calentada a 60°C durante 5h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 1-[6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-

etanona (284,9 mg) como un sólido amarillo oscuro que se usó sin además purificación o caracterización.

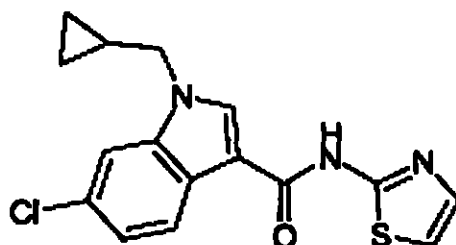
[0117] Una mezcla de 1-[6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (284,9 mg, 0,81 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (2,7 mL) se calentó bajo reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (75 mL). Esta mezcla se extrajo con dietilo éter (1 x 50 mL). El estrato acuoso se acidificó a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 mL). Los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico (149,3 mg, 69,5%) como un sólido naranja suave: pf 53-55°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{16}ClNO_2$ (M^+) 265,0870, encontrado 265,0860.

110

[0118] Una solución de trifenilfosfina (180 mg, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (122 mg, 0,69 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico (140 mg, 0,53 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (132 mg, 1,32 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 d. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silica, 1/1 hexanos/acetato de etilo) suministró un sólido rosa que se trató con una solución de 3/1 acetato de etilo/hexanos (2 mL). El sólido se recogió por filtración para proporcionar el ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilanida (58 mg, 31%) como un sólido blanco: pf 179-180°C; EI-HRMS m/c calculado para $C_{17}H_{19}ClN_3OS$ (M⁺) 347,0859, encontrado 347,0864.

Ejemplo 17

Tiazol-2-ilanida del ácido 6-Cloro-1-ciclopropilometil-1H-indol-3-carboxílico



[0119] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriada a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0120] Una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,03 mmol), y (bromometil)-ciclopropano (0,18 mL, 1,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se agitó a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (5 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite resultante se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 2 d. En este momen-

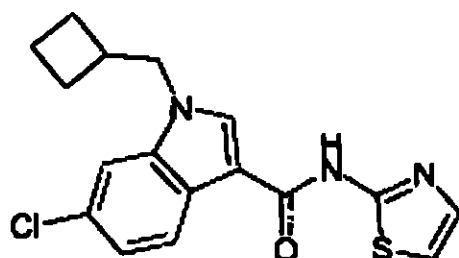
to, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (30 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se-
 cada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para el ácido proporcionar 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico (287 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido: pf 219-220°C; $^1\text{H-NMR}$ m/e calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (M⁺) 249,0556, encontrado 249,0558.

[0121] Una solución de trifenilfosfina (315 mg, 1,20 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (214 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 20 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 1,00 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 45 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (250 mg, 2,50 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexano/acetato de etilo) propor-

cionó un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilamida (25 mg, 8%) como un sólido amarillo: pf 185-187°C; EI-MSMS m/e calculado para $C_{16}H_{14}ClN_2OS$ (M⁺) 331,0542, encontrado 331,0542.

Ejemplo 18

10 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico



[0122] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-MSMS m/e calculado para $C_{16}H_{13}ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0123] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,03 mmol), y (bromometil)-ciclobutano (0,21 mL,

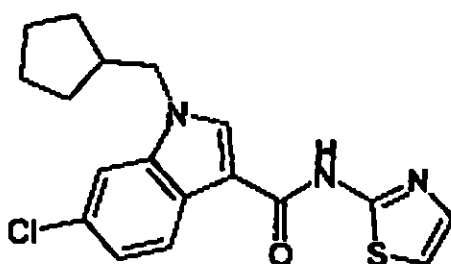
1.82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se calentó a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se
5 trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (6 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al
10 20% (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (30 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una so-
15 lución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), se- cada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico (316 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 191-193°C; EI-HRMS *m/e* calculado para
20 $C_{14}H_{14}ClNO_2$ (*M*⁺) 263,0713, encontrado 263,0715.

[0124] Una solución de trifenilfosfina (358 mg, 1,37 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (243 mg, 1,37 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató
25 con el ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agi-
tó durante 1 h. La reacción se trató luego con 2-

aminotiazol (285 mg, 2,85 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL), y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 30 mL), seca sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilamida (85 mg, 21%) como un sólido amarillo: pf 169-173°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{16}ClN_3OS$ (M⁺) 345,0703, encontrado 345,0700.

Ejemplo 19

20 Tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico



[0125] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido tri-

fluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_8ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0126] Una solución de trifenilfosfina (28,80 g, 109,8 mmol) e imidazol (14,9 g, 219,6 mmol) en cloruro de metileno (160 mL) se enfrió a 0°C y luego lentamente se trató con yodo (27,87 g, 109,8 mmol). La mezcla de reacción se trató luego gota a gota con una solución de ciclopentilmetanol (10,00 g, 99,8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción resultante se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (50 mL), y la mezcla de reacción además se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Los estratos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró a través de un filtro de gel de sílice. Se filtró y se concentró al vacío a 25°C para proporcionar yodometilciclopentano (18,46 g, 88%) como líquido transparente claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_{11}I$ (M⁺) 209,9906, encontrado 209,9911.

[0127] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,03 mmol), y yodometilciclopentano (383 mg, 1,82

mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se calentó a 60°C durante 6 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se concentró al vacío para proporcionar un aceite naranja. El aceite resultante se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 40 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (20 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1*H*-indol-3-carboxílico (331 mg, 98%) como un sólido naranja-amarillo: pf 181-184°C; EI-MS *m/e* calculado para $C_{15}H_{16}ClNO_2$ (*M*⁺) 277,0870, encontrado 277,0873.

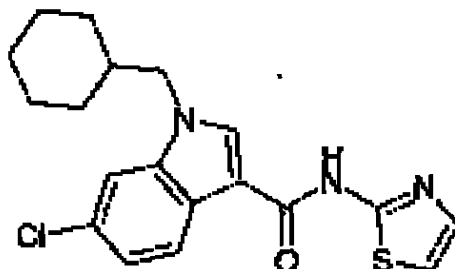
[0128] Una solución de trifenilcafina (300 mg, 1,06 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (231 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1*H*-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,08 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (270 mg, 2,70 mmol) y se agitó a 25°C durante 20

h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 30 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 405, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó una espuma rosa. Esta espuma se recristalizó a partir de 3/1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el Ácido 5-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilanida (87 mg, 22%) como un sólido rosa: pf 117-119°C; EI-MS m/e calculado para $C_{18}H_{17}ClN_3OS$ (M⁺) 359,0859, encontrado 359,0854.

15

Ejemplo 20

Tiazol-2-ilanida del ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico



[0129] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurfano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó

con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

5 [0130] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato de potasio (419 mg, 3,03 mmol), y bromometilciclohexano (0,25 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados sellado se calentó a 60°C durante 6 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (15 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se concentró al vacío para proporcionar un aceite naranja. El aceite resul-
15 tante se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 40 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta solución se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (20
20 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para suministrar un sólido amarillo. El sólido resultante se trató en una solución de 3/1 hexanos/acetato de etilo durante 5 min. El sólido luego se recogió por filtración para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico (247 mg, 70%) como un sólido amarillo pálido: pf 170-172°C; EI-HRMS m/e calcu-

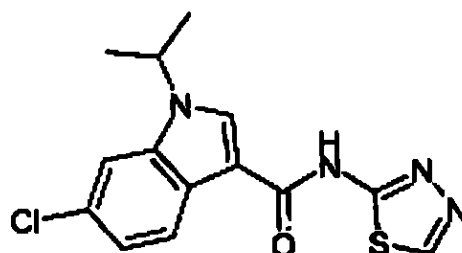
lado para $C_{16}H_{16}ClNO_2$ (M^+) 291,1026, encontrado 291,1026.

[0131] Una solución de trifenilfosfina (240 mg, 0,62 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (176 mg, 0,99 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico (240 mg, 0,82 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-aminotiazol (206 mg, 2,06 mmol) y se agitó a 25°C durante 20 h. En este momento, la reacción se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 10% (10 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 30 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó una espuma rosa. Esta espuma se recrystalizó a partir de 3/1 hexanos/acetato de etilo para proporcionar el ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico de la tiazol-2-ilanida (48 mg, 16%) como un sólido rosa pálido: pf 181-183°C; EI-MS m/e calculado para $C_{19}H_{20}ClN_3OS$ (M^+) 373,1016, encontrado 373,1024.

23

Ejemplo 21

[1,3,4]tiadiazol-2-ilanida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0132] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0133] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Blotage (FLASH 4CM, Silice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-

120

isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0481, encontrado 289,0482.

5 [0134] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso
10 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0556, encontrado 237,0554.

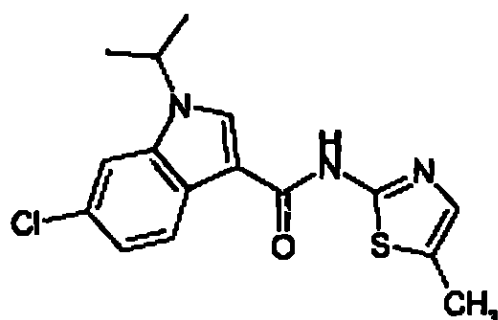
[0135] Una solución del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol) en tolueno (3 mL) a 25°C se trató con cloruro de oxalilo (0,09 mL, 1,10 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 2 h y luego se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota). La reacción luego se agitó a 25°C
20 durante 1 h. En este momento, la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (2 mL) y se trató con una solución de [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (128 mg, 1,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. En este momento, la reacción se
25 particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgá-

nico se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa
 saturada (1 x 30 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se
 filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage
 (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) propor-
 5 cionó un sólido blanco. Este sólido se disolvió en una so-
 lución de 1/1 hexanos/acetato de etilo y se lavó con una
 solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 10 mL) y una
 solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 10 mL).
 El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se
 10 filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido
 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico de la
 [1,3,4]triazol-2-ilamida (12 mg, 6%) como un sólido blan-
 co: pf 274-275°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₃ClN₄O₃
 (M+H)⁺ 321,0572, encontrado 321,0575.

15

Ejemplo 22

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-
 1H-indol-3-carboxílico



[0136] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en
 tetrahydrofurano enfriada a 0°C se trató con anhídrido tri-
 20 fluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y
 luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En
 este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El

122

precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0137] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con: carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 63%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0481, encontrado 289,0482.

[0138] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50

123

123

mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-209°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0056, encontrado 237,0554.

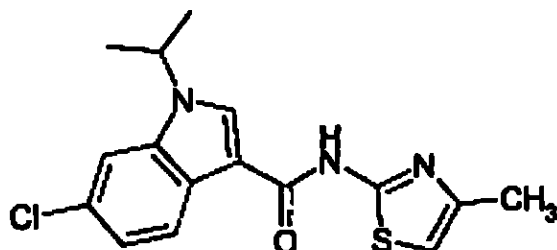
[0139] Una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (146 mg, 0,82 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 5-metil-tiazol-2-ilamina (166 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 d.

En este momento, la reacción se diluyó con agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (5 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 10 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 10 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el ácido 6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (5-metil-tiazol-2-il)-amida (120 mg, 57%) como un sólido rosa: pf 216-219°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{14}ClN_3O_2$ (M^+) 333,0703, encontrado 333,0708.

126

Ejempl 23

(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0140] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClF₃NO (M⁺; 247,0012, encontrado 247,0006.

[0141] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona in N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se

125

secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%), como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0491, encontrado 289,0492.

[0142] Una mezcla de 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{11}ClNO_2$ (M^+) 237,0556, encontrado 237,0554.

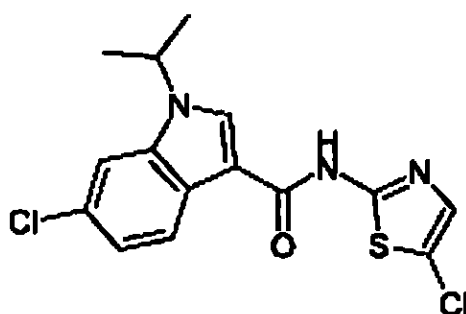
[0143] Una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (146 mg, 0,82 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 4-metil-tiazol-2-ilamina (166 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (25 mL) y

126

acetato de etilo (25 mL) y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 20 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 20 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexano/acetato de etilo) proporcionó el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (4-metil-tiazol-2-il)-amida (50 mg, 24%) como un sólido amarillo: $\text{p}f$ 201-203°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{OS}$ (M⁺) 333,0703, encontrado 333,0704.

Ejemplo 24

(5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0144] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%)

como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NC$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0145] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 63%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M⁺) 289,0481, encontrado 289,0482.

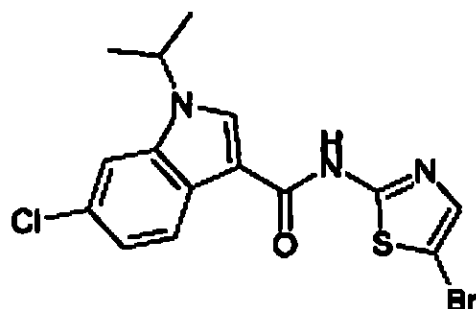
[0146] Una mezcla de 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado

para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0056, encontrado 237,0554.

[0147] Una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriado a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (246 mg, 0,82 mmol). Esta solución se agi-
5 to a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1*H*-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 5-
10 cloro-tiazol-2-ilamina (248 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató luego con *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se
15 trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1*N* (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se fil-
20 tró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1*H*-indol-3-carboxílico (30 mg, 13%) como un sólido rosa: *mp* 252-253°C; (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_5$ ($M+H$)⁺
25 354,0229, encontrado 354,0233.

Ejemplo 25

(5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1*H*-indol-3-carboxílico



[0148] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: p_f 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_8ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0149] Una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice,

3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{11}ClF_3NO$ (M⁺) 289,0481, encontrado 289,0482.

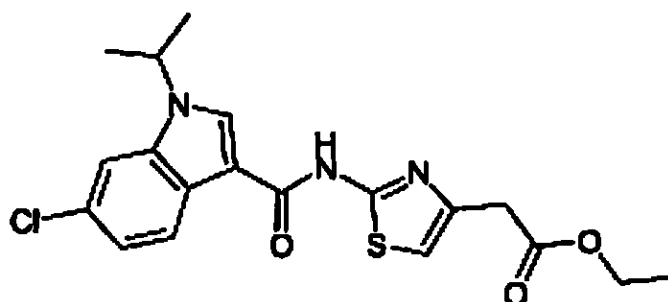
[0150] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M⁺) 237,0556, encontrado 237,0554.

[0151] Una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (146 mg, 0,82 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 5-bromo-tiazol-2-ilamina (377 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató luego con N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, la reacción se diluyó con

agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se sacó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (33 mg, 13%) como un sólido amarillo: pf 240-242°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₃BrClN₂OS (X+H)⁺ 397,9724, encontrado 397,9730.

Ejemplo 26

{2-[(6-Cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il)-acetato de etilo



[0152] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%)

132

como un sólido grisáceo: pf 256-256°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{15}ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0153] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 2,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M⁺) 289,0481, encontrado 289,0482.

[0154] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-carboxílico (385 mg,

134

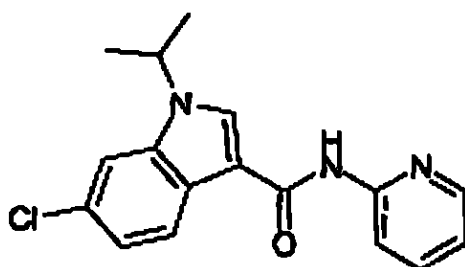
99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0056, encontrado 237,0554.

[0155] Una solución de trifenilfosfina (182 mg, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-
5 bromosuccinimida (124 mg, 0,69 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se
10 agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con (2-amino-1,2,4-tiazol-4-il)acetato de etilo (294 mg, 1,58 mmol) y se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con
15 una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL) y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage
20 (FLASH 40S, Sílica, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el (2-((6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carbonil)-amino)-1,2,4-tiazol-4-il)-acetato de etilo (62 mg, 24%) como una espuma naranja: pf 65-75°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}ClN_3O_3S$ ($M+H$)⁺ 406,0987, encontrado 406,0986.

25

Ejemplo 27

Piridin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0156] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-MS m/e calculado para C₁₀H₁₃ClF₃NO (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0157] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice,

135

3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 269,0481, encontrado 269,0482.

[0158] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0556, encontrado 237,0554.

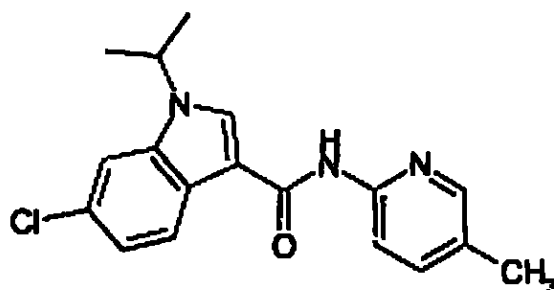
[0159] Una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (146 mg, 0,82 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con hidrocloreuro de 2-amino-4,5-dimetiltiazol (239 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató luego con N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 d. En este momento, la reacción se dilu-

73

yó con agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (1 x 25 mL) y una
 5 solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la piridin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-
 10 1H-indol-3-carboxílico (483 mg, 83%) como un sólido amarillo: pf 149-150°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆ClN₃O (M+Na)⁺ 336,0874, encontrado 336,0876.

Ejemplo 28

(5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-
 15 1H-indol-3-carboxílico



[0160] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En
 20 este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%)

137

como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{11}ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0161] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40N, Silice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{13}ClF_3NO$ (M⁺) 289,0481, encontrado 289,0482.

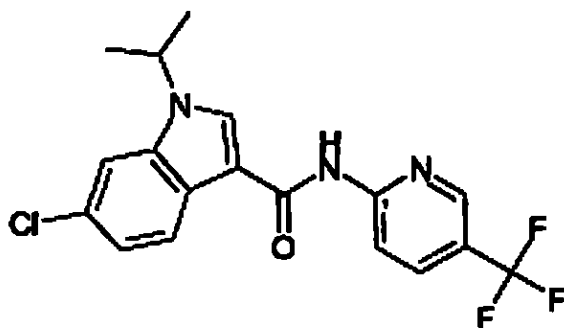
[0162] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg,

99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0656, encontrado 237,0554.

[0163] Una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-amino-5-picolina (227 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (15 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/1 hexano/acetato de etilo) proporcionó la (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (53 mg, 19%) como un sólido amarillo pálido: pf 132-134°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{18}ClN_3O$ (M^+) 327,1138, encontrado 327,1135.

Ejemplo 29

(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0164] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0165] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (699 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se con-

centró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40X, sílica, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0481, encontrado 289,0482.

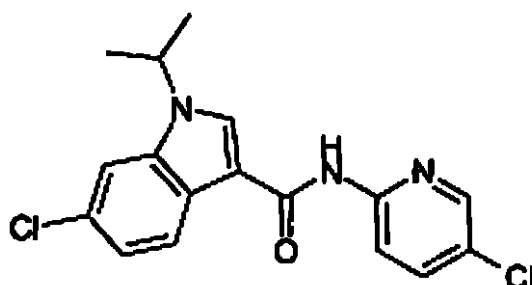
[0166] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0556, encontrado 237,0554.

[0167] Una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-amino-5-(trifluorometil)piridino (340 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta

mezcla se trató con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (15 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (5- (53 mg, 19%) como un sólido amarillo pálido: pf 179-181°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ (M⁺) 381,0856, encontrado 381,0851.

Ejemplo 30

(5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0168] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_9ClF_3NO$ (M⁺) 247,0012, encontrado 247,0006.

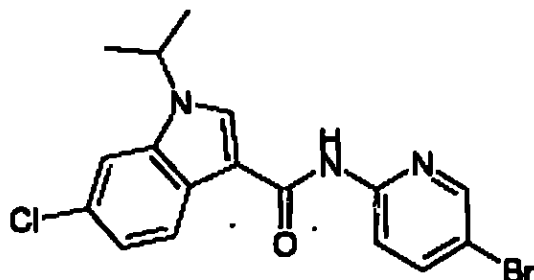
[0169] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 63%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 289,0481, encontrado 289,0482.

[0170] Una mezcla de 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M^+) 237,0656, encontrado 237,0554.

[0171] Una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-amino-5-cloropiridino (270 mg, 2,10 mmol) y luego se agitó a 25°C durante 40 h. En este momento, la reacción se diluyó con agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). Esta mezcla se trató con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (10 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico de la (5-cloro-piridin-2-il)-amida (84 mg, 29%) como un sólido amarillo pálido: pf 131-134°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$ (M^+) 347,0592, encontrado 347,0594.

Ejemplo 31

(5-bromo-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



[0172] Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano enfriado a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con: agua, y se secó al vacío para proporcionar la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) como un sólido grisáceo: pf 256-256°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_7ClF_3NO$ (M^+) 247,0012, encontrado 247,0006.

[0173] Una solución de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) se trató con carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 min y luego se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se sofocó con agua (5 mL), y luego se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), se agitó, y se separó. El estrato orgánico se secó luego sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 1-(6-cloro-1-isopropilo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (463 mg, 93%) como un sólido rosa pálido: pf 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{11}ClF_3NO$ (M^+) 269,0481, encontrado 269,0482.

[0174] Una mezcla de la 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-

145

11)-2,2,2-trifluoro-etanona (475 mg, 1,64 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso al 20% se calentó a 110°C durante 15 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). El estrato orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) como un sólido amarillo: pf 206-208°C; EI-MS n/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M⁺) 237,0056, encontrado 237,0554.

[0175] Una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min y luego se pudo calentar a 25°C donde se agitó durante 30 min. La reacción se trató luego con 2-amino-5-bromopiridino (363 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 25°C durante 10 d. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (25 mL). El estrato orgánico se separó y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada (1 x 25 mL), secada sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (5-bromo-piridín-2-il)-

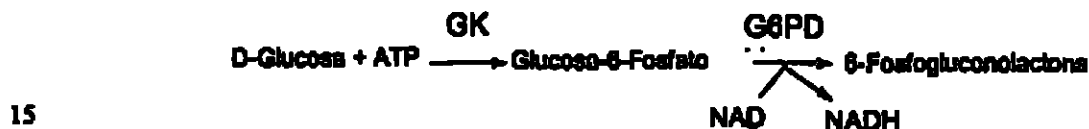
146

amida (100 mg, 30%) como una espuma grisácea: pf 57-64°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{15}BrClN_3O$ (M^+) 391,0087, encontrado 391,0092.

Ejemplos de actividad biológica

5 Ejemplo A de actividad biológica: Actividad de glucoquinasa In Vitro

[0176] Protocolo de ensayo in vitro de la glucoquinasa: Glu-
coquinasa (GK) se ensayó por acoplamiento de la producción
de glucosa-6-fosfato a la generación de NADH con la gluco-
10 sa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 unidades/mg;
Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuco-
nostoc mesenteroides* como enzima de acoplamiento (Esquema
2).



Esquema 2

[0177] La GK1 del hígado humano recombinante se expresó en
E. coli como una proteína de fusión de la S-glutación
transferasa (GST-GK) [Liang y al., 1995] y se purificó por
20 cromatografía sobre una columna de afinidad 4B glutación-
Sefarosa usando el procedimiento, suministrado por el fa-
bricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Es-
tudios previos demostraron que las propiedades enzimáticas
de la GK nativa y la GST-GK eran idénticas esencialmente
25 (Liang y al., 1995; Neet y al., 1990).

[0178] El ensayo se condujo a 25°C en placa de cultivo de te-
jido de 96 pocillos de base plana de Costar (Cambridge, MA)
con un volumen de incubación final de 120µL. La mezcla de

incubación contiene lo siguiente: Tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), KCl 25 mM, 5 mM D-glucosa, 1mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 µM sorbitol-6-fosfato, 1 mM ditioneitol, fármaco a ensayar o DMSO 10%, 1,8 unidades/mL G6PDH, y GK (mira abajo). Todos los reactivos orgánicos fueron puros >98% y eran de Boehringer Mannheim con las excepciones de D-glucosa y Hepes que eran de Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Se disolvieron compuestos a ensayar en DMSO y se añadieron a la mezcla de incubación menos GST-GK en un volumen de 12µL para proporcionar una concentración de DMSO final de 10%. Esta mezcla se preincubó en la cámara de temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplaca SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para permitir equilibrio de la temperatura y luego la reacción se empezó por la adición de 20µL GST-GK.

[0179] Después de la adición del enzima, el incremento en la densidad óptica (OD) a 340nm se monitorizó durante un periodo de incubación de 10 minutos para medir la actividad de GK. Se añadió GST-GK suficiente para producir un incremento en la OD₃₄₀ de 0,08 a 0,1 unidades durante el periodo de incubación de 10 minutos en pocillos que contienen DMSO 10% pero no compuesto de prueba. Experimentos preliminares establecieron que la reacción de GK era lineal en este periodo de tiempo incluso en la presencia de activadores que producen un incremento de 5 veces en la actividad GK. La actividad GK en pocillos control se comparó con la actividad en pocillos que contienen activadores de GK del ensayo. La concentración de activadores que producen un incremento

del 50% en la actividad de GK se calculó y expresó como SC₅₀, la concentración de estimulación del activador requerida para activar el enzima GK 50%. Todos los compuestos descritos en los Ejemplos tenían una SC₅₀ inferior o igual a 100µM.

Referencias para el Ejemplo A de la Actividad Biológica

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., y Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

Neer, K., Keenan, R. P., y Tippet, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucoquinasa. *Biochemistry* 29:770-777, 1990.

Ejemplo A Galénico

[0180] Un compuesto que comprende una amida de los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes pueden producirse de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por comprimido</u>
Compuesto de la fórmula I	10,0 - 100,0
Lactosa	125,0
Almidón de maíz	75,0
Talco	4,0
Esterato de magnesio	1,0

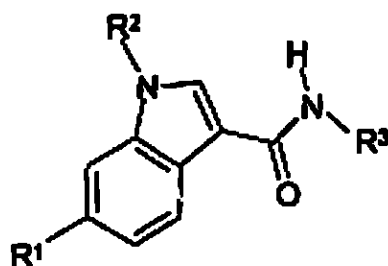
Ejemplo B Galénico

[0181] Cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden producirse de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula I	25,0
Lactosa	150,0
Almidón de maíz	20,0
3 Talco	5,0

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde

3 R¹ es halógeno, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metiltio, metilsulfinilo, o metilsulfonilo;

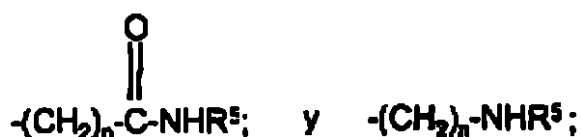
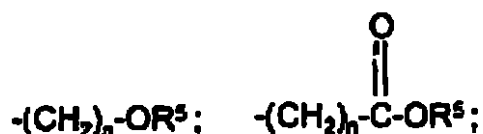
R² es alquilo inferior que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o -CH₂-R⁴ en donde R⁴ es cicloalquilo que tiene de 3 a 6

10 átomos de carbono; y

R³ es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono sustituido o no sustituido conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3

15 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante; dicho anillo heteroaromático mono sustituido siendo monosustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo otro que el adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,

20



en donde n es 0 ó 1; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en donde
5 R¹ es halógeno, nitró, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, metiltio, o metilsulfonilo.

3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde
halo es fluoro, cloro o bromo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
10 caciones de 1 a 3, en donde R¹ es cloro.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, en donde R² es alquilo inferior.

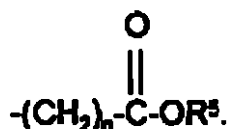
6. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 5, en donde
15 R² es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo e isopentilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 6, en donde R² es -CH₂-R⁴ y R⁴ es ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

8. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 7, en donde
20 R⁴ es ciclobutilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 8, en donde R³ es un anillo heteroaromático de
cinco o seis miembros mono sustituido o no sustituido co-

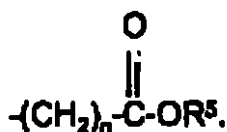
nectados por un átomo de carbono del anillo al grupo amina
mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miem-
bros contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de azufre
o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está
5 adyacente al átomo de carbono del anillo enlazante con un
sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo,
trifluorometilo, cloro, bromo, o



10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 9, en donde
dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-
10 sustituido o no sustituido R^3 es tiazolilo, tiadiazolilo,
piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotia-
zolilo o pirazolilo.

11. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 10, en donde
dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-
15 sustituido o no sustituido R^3 es piridinilo o tiazolilo.

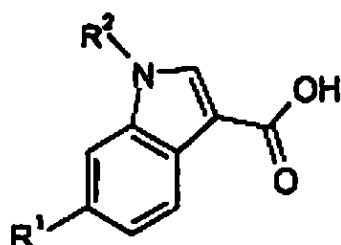
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 9 a 11, en donde dicho anillo heteroaromático de
cinco o seis miembros R^3 está mono-sustituido en una posi-
ción en un átomo de carbono del anillo otro que el adyacen-
20 te a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente
seleccionados del grupo que consiste en metilo, trifluoro-
metilo, cloro, bromo, o



13. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 12, en donde
 R^5 es alquilo inferior.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en donde n es 1.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R^3 no está sustituido.
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante.
17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende combinar un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con un vehículo aceptable farmacéuticamente y/o adyuvante.
18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como una sustancia activa terapéuticamente.
19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de diabetes tipo II.
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho proceso que comprende:
- a) acoplar un compuesto de la fórmula VI

154



en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1;

5 con un compuesto de la fórmula VII



en donde R^3 es como se define en la reivindicación 1.

b) oxidar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es metiltio a un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es metilsulfínilo.

c) oxidar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es metiltio a un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es metilsulfonilo.

d) desproteger un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es amino protegido o hidroxilo protegido.

e) convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I.

154

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: *Estados Unidos de América*
Este documento público ha sido firmado por T. Wallace
- 2. actuando en calidad de Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos

Certificado

- 5. en Washington, D.C .
- 6. el 1ro de Agosto del 2003
- 7. por Asistente Oficina de Autenticaciones, Departamento de Estado Estados Unidos
- 8. No. 03023839-12
- 9. Sello/Estampilla:
- 10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

Esta es una traducción realizada según mi mejor leal saber y entender, de la cual se dejó copia para futura referencia.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Hoy he
997784
Dr. Arce
CITA FIRMA A PARTIR DE EL DOCUMENTO DESDE EL
LAS FOLIOS 106 Y 107

Estalucia Arce
ARTHA LUCIA ARCE NEGRAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/89 MIN. JUSTICIA

156

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Julio 28 del 2003

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 13 de Noviembre del 2002**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

firma: (ilegible)

T. WALLACE

Funcionario que Certifica

153

Departamento de Comercio de U.S.A

Oficina de Marcas y Patentes

11 - 22 - 2002

1022897 13

SOLO PATENTES

Caso Expediente No. 21271 US

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Sírvasse registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la parte(s) que cede/ceden:

1) Wendy Lea Corbett

¿Se adjunta un nombre adicional de la parte que cede?

☐ SI ☒ No

2. Nombre y dirección de la parte receptora:

Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Dirección Interna:

Dirección Calle: 304 KINGSLAND STREET

3. Naturaleza de la cesión:

☒ Cesión

Fusión

Acuerdo de Seguridad

Cambio de Nombre

Otro

Ciudad: NUTLEY Estado NJ Zip: 07110

Fecha de Ejecución: Octubre 3, 2002

Nombre (s) y dirección (es) adicional (es) adjunto (s)

SI _____ No: X

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente:

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No

B. Patente No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL U.S. NO. SERIAL 60/415,737 PRESENTADO OCT. 3, 2002

¿Se adjuntan números adicionales?: ☐ SI ☒ No

PATENTE

REEL: 013501 SECCION: 0181

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia relacionada con el documento: GEOR E W. JOHNSTON Dirección Interna: HOFFMANN LA ROCHE INC. DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES Calle: Dirección <u>340 KINGSLAND STREET</u> Ciudad: <u>NUTLEY</u> Estado <u>NJ</u> Zip: <u>07110</u>	6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: <u>1</u>
	7. Total derechos (37 CFR 3.41) .. \$ 40.00 (adjuntos) ☒ Autorizado para ser cargados a la cuenta de depósito. ☒ Autorizado cualquier exención a ser cargado a la cuenta de depósito.
	8. Cuenta de depósito número: <u>08-2525</u>

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

<u>EILEEN M. ZEEL</u>	<u>36.691</u>	<u>(firma: ilegible)</u>	<u>4 de noviembre del 2002</u>
-----------------------	---------------	--------------------------	--------------------------------

Nombre del Signatario	Reg. No.	Firma	Fecha
CONTACTO: Bettyann Hedemus			
Teléfono	(973) 235 43 83		
Fax	(973) 235 2363		

Número total de páginas incluyendo la carátula: 4

PATENTE

REEL: 013501 SECCION: 0182

CESIÓN

POR CUANTO, yo, Wendy Lea Corbett (Cedente) he inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, las cuales están descritas y reivindicadas en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Caso Expediente No. 21271 US, llamada:

"INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA"

POR CUANTO, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey con su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente que se obtendrá de la misma;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y mediante el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario) y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses, para todo el mundo, en y de dicha invención y de dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsecuente que reivindique prioridad

con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente del Caso No. 21271 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar incluyendo el derecho de reivindicar respecto de una solicitud de patente y patente subsiguiente de los Estados Unidos y extranjera, la fecha de prioridad de dicha solicitud de conformidad con el estatuto de los Estados Unidos y convenciones o tratados internacionales; y mediante el presente autorizamos y solicitamos la emisión de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Acuerdo;

Y SEGUN DICHAS CAUSAS CONTRACTUALES, nosotros por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito, ni haremos ningún acto que entre en conflicto con el presente, y que a solicitud, ejecutaremos en cualquier momento, sin ninguna contraprestación adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichos actos adicionales según lo considere necesario o deseable dicho Cesionario para perfeccionar el disfrute de esta cesión por parte del Cesionario y que brindaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente de carácter provisional, original, de continuación, continuación en parte, divisional, de re emisiones, re examen o prórroga de los Estados Unidos o de cualquiera y todos los países extranjeros sobre dicha invención, y haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal

161

en invención y que haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en acción acumulados como resultado de dichas solicitudes o patentes. Incluyendo, sin limitación a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y la ejecución de declaraciones preliminares y otras declaraciones, entendiéndose que el acuerdo anterior será obligatorio y entrará en vigencia para el beneficio de los cesionarios y representantes legales de las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello el
3 de octubre del 2001
Nutley, New Jersey, EE.UU.

(firma: ilegible)

Wandy Lea Corbett

162

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 3 de octubre del 2002, compareció personalmente ante mí, Wendy Lea Corbett, a quien conozco como la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció ser quien ejecutó la Cesión anterior como un acto libre de su parte para los fines allí expresados.

124075

(LOU ANN DONATONI
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 26 de marzo del 2003

PATENTE

REGISTRADO: 11/13/2002

REEL: 013501 SECCION 0184

165

8163

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the first of August, 2003

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 03023839-12

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

108

164

A 1584570



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

July 28, 2003

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
November 13, 2002.**



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. Wallace
T. WALLACE

Certifying Officer

COL OM B/K

165

165

11-22-2002
102289713

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

SR SHEET

PATENTS ONLY

11-13-02

Case Number No. 21271 US

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

11 Wendy Lee Corbett

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? Yes X No

3. Nature of conveyance:

X Assignment Merger

Security Agreement Change of Name

Other

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: MURLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: October 3, 2002

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes No X

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/415,737 FILED: OCTOBER 3, 2002

Additional numbers attached? Yes X No

11/21/2002 INFILLER 00000256 042525 60415737
01 FILLER 40.00 CH

168

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: ROSELAND State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 46.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

MILLEN M. ESKL

Name of Person Signing

Signature
signature

NOVEMBER 4, 2002

Date

CONTACT: Bettyann Rodenas
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and documents: 4

64789

PATENT
REEL: 013501 FRAME: 0182

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Woody Lea Corbett (Assignor) have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21271 US, entitled

INDOLE-3-CARBOXAMIDES AS GLUCOKINASE ACTIVATORS

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21271 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

168

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 3rd day of October, 2002.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Wendy Lea Corbett
Wendy Lea Corbett

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On October 3, 2002, before me personally appeared Wendy Lea Corbett to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that she executed the foregoing Assignment of her own free will for the purposes therein set forth.

Lois Ann Donatoni

LOIS ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

124073

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-03-04-112 de un documento escrito en inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
Este documento público ha sido firmado por
2. **BETTYANN HEDEMUS**
3. actuando en calidad de
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
BETTYANN HEDEMUS

Certificado

5. en Trenton, New Jersey.
6. el 10 de Septiembre del 2003
7. por JOHN E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A 181274
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

Esta es una traducción realizada según mi mejor leal saber y entender, de la cual se deja copia para futura referencia.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

333439
Maria Prema
CITA PARA APARECER EN EL
MOMENTO DE DESPACHO
LAS FUNCIONES MENCIONADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -7 P 1:18

Lucas
JEFE DE ORGANIZACIONES
MONTA DE

Expediente Caso No. 21271 US

COLOMBIA

CESION

HOFFMANN-LA ROCHE INC (Cedente), una compañía del Estado de New Jersey, con su sede principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, en virtud del presente cede a :

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124- Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de Estados Unidos, Serial No. 60/415,737, presentada el 3 de octubre del 2002 intitulada:

"INDOL-3-CARBOXAMIDAS COMO ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA"

por Wendy Lea Corbett

así mismo como en cualquier solicitud (es) subsecuente (s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cuya (s) solicitud (es) subsecuente (s) reivindican esta solicitud Serial No.60/415,737 como prioridad; y con respecto de la invención y todas aquellas solicitudes de patentes, local y extranjera de dicha invención, una cesión de todo el derecho, título e interés del mismo, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutada el 3 de octubre del 2002, por Wendy Lea Corbett.

La presente cesión, es para, pero no está limitada a, los siguientes países y como contraprestación, recibo del cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Japón, Kazakhsan, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelandia, Noruega, Pakistán, República Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay y Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho para registrar las solicitudes de patentes correspondientes en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado internacional o convención de cualquiera de las solicitudes de patente de Estados Unidos cedidas por el Cedente en esta presente Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos, así como realizar cualquier acto adicional necesario para permitir al Cesionario gozar de todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

HOFFMANN- LA ROCHE INC.

Fecha: Agosto 6, 2003

Por (Ido) George W. Johnston

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estados Unidos de América)
 Estado de California)
 Condado de Essex)

El 6 de agosto del 2003, compareció personalmente ante mí, George W. Johnston, quien reconoció ser él que suscribió la anterior Cesión a nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él está autorizado para ejecutar la anterior Cesión y ceder los derechos otorgados de allí.

(fdo)

Sello Notarial
 BETTYANN HEDEMUS
 NOTARIA PÚBLICA DE NEW JERSEY
 Comisión vence el 9/25/2007

5 133: 5

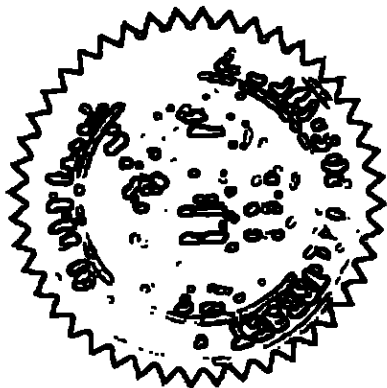
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BETTYANN HEDEMUS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BETTYANN HEDEMUS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF SEPTEMBER 2003
7. BY: JOHN E MCCORMAC, CFA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A181274
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E. McCormac

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/415,737, filed on October 3, 2002, entitled

INDOLE-3-CARBOXAMIDES AS GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Wendy Lea Corbett

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/415,737, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on October 3, 2002 by Wendy Lea Corbett.

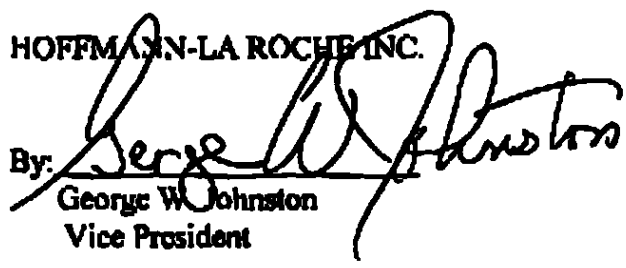
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: August 6, 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 
George W. Johnston
Vice President

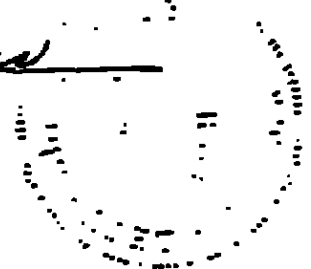
ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On August 6, 2003, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hedemus

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007



55386

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◇ Descripción de la invención [x] 42
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

137

Folio 180.

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 27452
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/010778
	Fecha límite inicio fase Nacional	03 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	361
	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 la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

03 JUN 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indicar el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 21-01 Pisos 2, 3, 7 y 10
Caramanbo: T 820840 Fax: 3 405220
Sede CAN: Tel: 494 Nú. 38-50 3123265 al 49
Fax: 3 505701. Y en el 800-410 163
Web: sice.ic.gov.co e mail: info@ic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia