



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 005**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03750648 .2**
86 Fecha de presentación : **26.09.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1549638**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.07.2005**

54 Título: **Indol-3-carboxamidas como activadores de la glucocinasa.**

30 Prioridad: **03.10.2002 US 415737 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Corbett, Wendy, Lea**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 293 005 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

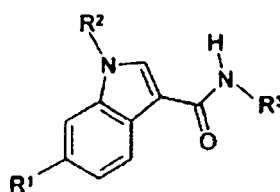
DESCRIPCIÓN

Indol-3-carboxamidas como activadores de la glucocinasa.

5 La glucocinasa (GK) es una de las cuatro hexocinasas que se encuentran en los mamíferos [Colowick, S.P., en The Enzymes, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, pp. 1-48, 1973]. Las hexocinasas catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucocinasa tiene una distribución celular limitada y se encuentra principalmente en las células β pancreáticas y en las células parenquimáticas del hígado. Además, la glucocinasa es una enzima que regula el metabolismo de la glucosa en estos dos tipos celulares de los que se sabe que desempeñan un papel crucial en la homeostasis glucídica en el organismo [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, Filadelfia, PA, pp. 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a las que se observa una actividad semimáxima de la glucocinasa es de 8 mM aproximadamente. Las otras tres hexocinasas se saturan con glucosa a concentraciones mucho menores (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de glucosa a través de la vía de la glucocinasa aumenta a medida que la glucemia aumenta desde las concentraciones en ayunas (5 mM) hasta las postprandiales ($\approx 10-15$ mM) tras una comida rica en 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, pp. 463-496, 1993]. Estos resultados contribuyeron en la hipótesis de que la glucocinasa funciona como un sensor de la glucosa en las células β y los hepatocitos hace una década (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. Amer. J Physiol. 246, E1-E13, 1984). En los últimos años, los estudios con animales transgénicos han confirmado que la glucocinasa desempeña de hecho un papel crucial en la homeostasis glucídica en el organismo. Los animales que no expresan la glucocinasa mueren unos días después del nacimiento de una diabetes grave mientras que los animales que sobreexpresan la glucocinasa presentan una mejor tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. *et al.*, Cell 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. *et al.*, FASEB J, 10, 1213-1218, 1996). Existe un acoplamiento entre el aumento de la exposición a la glucosa y con el aumento en la secreción de insulina en las células β y con el aumento de deposición de glucógeno en los hepatocitos y, probablemente, con una producción de glucosa menor a través de la glucocinasa.

El hallazgo de que la diabetes juvenil hereditaria de tipo II está causada por mutaciones en el gen de la glucocinasa que implican una pérdida de su funcionalidad sugiere que la glucocinasa funciona también como sensor de la glucosa en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. *et al.*, Biochem. J 309, 167-173, 1995). La identificación de pacientes que expresan una forma de la glucocinasa que contiene una mutación con una mayor actividad enzimática supone una prueba adicional de que la glucocinasa desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa en humanos. Estos pacientes muestran una hipoglucemia en ayunas asociada con una concentración plasmática de insulina elevada inapropiada (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. *et al.*, New England J. Med. 338, 226-230, 1998). Puesto que las mutaciones del gen de la glucocinasa no se encuentran en la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo II, los compuestos que activan la glucocinasa y, por tanto, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de la glucocinasa aún serán de utilidad en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todas las clases de diabetes de tipo II. Los activadores de la glucocinasa aumentarán el flujo de metabolismo de la glucosa en las células β y los hepatocitos, que estará acoplado a una mayor secreción de insulina. Estos compuestos servirían para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

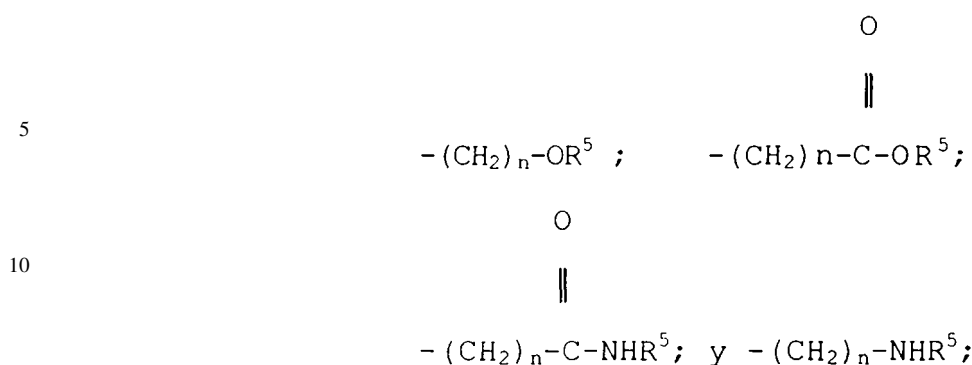


I

55 en el que R^1 es halo, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo o metilsulfonilo;

60 R^2 es un alquilo de cadena corta que posee de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo $-CH_2-R^4$ en el que R^4 es un cicloalquilo que posee de 3 a 6 átomos de carbono; y

65 R^3 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros que está conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre sulfuro, oxígeno o nitrógeno, siendo uno de los heteroátomos un nitrógeno que se encuentra adyacente al átomo de carbono de unión al anillo; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido está mono-sustituido en la posición de un carbono del anillo diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono de unión con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,



En la que n es 0 o 1;

20 R^5 es hidrógeno o un alquilo de cadena corta que posee de 1 a 7 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I activan la glucocinasa *in vitro*. Los activadores de la glucocinasa sirven para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

25 La presente invención también está relacionada con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptables. Asimismo, la presente invención está relacionada con el empleo de dichos compuestos como principios activos terapéuticos así como con su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II. La presente invención está además relacionada con procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I.

30 En WO 02/053534 se describe un derivado de amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico similar como intermedio en la preparación de inhibidores de la VLA-4.

35 Con más detalle, la presente invención proporciona compuestos que son amidas de acuerdo con la fórmula I:



I

50 en la que R^1 es un grupo halo, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltilio, metilsulfonilo o metilsulfonilo;

R^2 es un alquilo de cadena corta de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ en el que R^4 es un cicloalquilo que posee de 3 a 6 átomos de carbono; y

55 R^3 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros que está conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre sulfuro, oxígeno o nitrógeno, siendo uno de los heteroátomos un nitrógeno que se encuentra adyacente al átomo de carbono de unión al anillo; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido está mono-sustituido en la posición de un carbono del anillo diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono de unión con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,

60

65

ES 2 293 005 T3

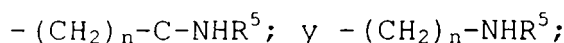
O

||



O

||



En la que n es 0 o 1;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo de cadena corta que posee de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se emplea en este documento, el término “alquilo de cadena corta” incluye grupos alquilo tanto de cadena simple como ramificada que poseen de 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc. Los alquilos de cadena corta de elección son alquilos de cadena corta que presentan de 2 a 5 átomos de carbono como propilo e isopropilo.

Tal como se emplea aquí, el término “perfluoro-alquilo de cadena corta” significa cualquier grupo alquilo de cadena corta en el que todos sus hidrógenos están sustituidos o reemplazados por flúoro. Entre los grupos perfluoro-alquilo de cadena corta de elección se encuentran los grupos trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.

Tal como se utiliza aquí, el término “cicloalquilo” hace referencia a un anillo de hidrocarburo saturado que posee de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilos de elección poseen de 3 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo de elección es ciclobutilo.

Tal como se emplean aquí, cada uno de los términos “halógeno” y “halo”, a menos que se especifique lo contrario, designan a los cuatro halógenos, es decir flúor, cloro, bromo y yodo. Un halógeno preferido es cloro.

El término “arilo”, tal como se utiliza aquí, hace referencia a grupos de hidrocarburos aromáticos mononucleares arilo como, por ejemplo, fenilo y tolilo, que pueden estar sustituidos o no en una o varias posiciones con un grupo halógeno, nitro, alquilo de cadena corta o alcoxi de cadena corta. El término “arilo” también significa grupos arilo polinucleares como, por ejemplo, naftilo, antrilo y fenantrilo, que pueden estar sustituidos o no en una o varias posiciones con un halógeno, nitro, alquilo de cadena corta o alcoxi de cadena corta. Los grupos arilo de elección son los grupos arilo mononucleares sustituidos y no sustituidos, en particular fenilo y tolilo. El término “arilalquilo” denota un grupo alquilo, preferentemente un alquilo de cadena corta, en el que uno de los átomos de hidrógeno puede reemplazarse por un grupo arilo. Son ejemplos de grupos arilalquilo los siguientes: bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi de cadena corta” incluye grupos alcoxi de cadena tanto simple como ramificada que poseen de 1 a 7 átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, preferiblemente metoxi y etoxi.

El término “ácido alcanoico de cadena corta” denota, tal como se emplea aquí, ácidos alcanoicos de cadena corta que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como los ácidos propiónico, acético y similares. El término “alconoilo de cadena corta” denota grupos alconoilo monovalentes que poseen de 2 a 7 átomos de carbono como propionoilo, acetilo y similares. El término “ácidos aroicos” denota ácidos arilalcanoicos en los que arilo es el antes definido y el grupo alcanoico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término “aroilo” denota ácidos aroicos en los que arilo es como se ha definido antes, sin el grupo hidroxilo de la fracción -COOH. Entre los grupos aroilo preferidos se encuentra el grupo benzoilo.

Tal como se emplea aquí, “alquilo de cadena corta-tio” significa un grupo alquilo de cadena corta como el antes definido unido a un grupo tio que está unido al resto de la molécula, p. ej. metiltio. El término “alquilo de cadena corta-sulfinilo”, como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo de cadena corta como el antes definido unido a un grupo sulfinilo (sulfóxido) que está unido al resto de la molécula, p. ej. metilsulfinilo. El término “alquilo de cadena corta-sulfonilo”, como se emplea aquí, significa un grupo alquilo de cadena corta como el antes definido unido a un grupo sulfonilo que está unido al resto de la molécula, p. ej., metilsulfonilo.

Durante el transcurso de las reacciones de síntesis, los diversos grupos funcionales como los grupos libres hidroxilo o de ácido carboxílico pueden estar protegidos mediante grupos protectores éster o éter hidrolizables convencionales. Tal como se emplea aquí, el término “grupos protectores éster o éter hidrolizables” designa cualquier éster o éter utilizado de forma convencional para la protección de ácidos carboxílicos o alcoholes que pueden hidrolizarse para obtener el grupo carboxilo o hidroxilo correspondiente. Los grupos éster que sirven de ejemplo como útiles para esta finalidad son aquellos en los que las fracciones acilo derivan de un ácido alcanóico de cadena corta, arilalcanóico de cadena corta o alcanodicarboxílico de cadena corta. Entre los ácidos activados que se pueden emplear para formar dichos grupos se encuentran los anhídridos de ácidos, haluros de ácidos, preferiblemente los cloruros de ácidos o los bromuros de ácidos derivados de ácidos alcanóicos de cadena corta o arilalcanóicos. Son ejemplos de anhídridos aquellos derivados de ácidos monocarboxílicos como el anhídrido acético, anhídrido del ácido benzoico o los anhídridos del ácido alcanodicarboxílico de cadena corta, p. ej. anhídrido succínico, así como cloroformiatos como, p. ej., cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de etilo, que se prefieren. Un grupo protector éster adecuado para los alcoholes puede ser, por ejemplo, un éter de tetrahigotairanilo como los éteres de 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piraniolo. Otros éteres adecuados son aroilmetiléteres como éteres de bencilo, benzhidrilo o tritilo o éteres de α -alcoxi de cadena corta-alquilo de cadena corta, por ejemplo, éteres de metoximetilo o alílicos o alquilsililéteres como el trimetilsililéter.

El término “grupo amino protector” designa cualquier grupo amino protector convencional que puede escindirse para obtener el grupo amino libre. Los grupos protectores preferidos son los grupos amino protectores convencionales empleados en la síntesis peptídica. Son especialmente preferidos aquellos grupos amino protectores que se pueden escindir en condiciones ligeramente ácidas de un pH aproximado entre 2 y 3. Entre los grupos amino protectores de elección principales se encuentran el carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de bencilo (CBZ) y carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc).

El anillo heteroaromático definido por R^3 puede ser un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros que posee de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, nitrógeno o azufre y conectados 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 de unión al anillo y, en caso de que existan, los otros heteroátomos pueden ser azufre, oxígeno o nitrógeno. Estos anillos heteroaromáticos incluyen, por ejemplo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo y pirazolilo. Entre los anillos heteroaromáticos preferidos están piridinilo, pirazinilo y tiazolilo, siendo piridinilo y tiazolilo especialmente preferidos. Estos anillos heteroaromáticos que constituyen R^3 están conectados mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amida para formar las amidas de fórmula I. El átomo de carbono del anillo heteroaromático que está conectado a través del enlace con la amida para formar el compuesto de fórmula I no puede tener ningún sustituyente.

En los casos en que R^3 es un anillo heteroaromático no sustituido o monosustituido de cinco miembros los anillos de elección son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno adyacente al carbono de unión al anillo y un segundo heteroátomo adyacente al carbono de unión al anillo o adyacente a dicho primer heteroátomo. Los anillos heteroaromáticos de cinco miembros de elección contienen 2 o 3 heteroátomos, siendo especialmente preferidos tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiadiazolilo. El anillo heteroaromático de cinco miembros más preferido es tiazolilo. Cuando el anillo heteroaromático tiene seis miembros, el anillo está conectado por un carbono del anillo al grupo amida mostrado, teniendo un heteroátomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono de unión al anillo. Los anillos heteroaromáticos preferidos con seis miembros incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo, siendo especialmente preferido piridinilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” tal como aquí se emplea incluye cualquier sal con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos farmacéuticamente aceptables como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, fórmico, maleico, acético, succínico, tartárico, metanosulfónico, para-tolueno sulfónico y similares. El término “sales farmacéuticamente aceptables” también incluye cualquier sal básica farmacéuticamente aceptable como las sales de amina, sales de trialquilo amina y similares. Tales sales pueden generarse con bastante facilidad por expertos en la materia utilizando técnicas estándar.

En un modo de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula I, en los que R^1 es halo, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio o metilsulfonilo. Los halógenos preferidos en el sustituyente R^1 son fluoro, cloro y bromo. Los R^1 preferidos son halógenos como cloro.

En otro modo de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula I, en los que R^2 es alquilo de cadena corta de 2 a 5 átomos de carbono, tales como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo y isopentilo. No obstante en otro modo de realización, R^2 es $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ en el que R^4 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, siendo especialmente preferido el ciclobutilo.

En otro modo de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula I, en los que R^3 es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina que se muestra, este anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre azufre o nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno, el cual es adyacente al átomo de carbono de unión al anillo. Los anillos heteroaromáticos preferidos de cinco o seis miembros no sustituidos R^3 son tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, siendo especialmente preferidos piridinilo y tiazolilo.

ES 2 293 005 T3

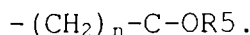
Los anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros mono-sustituido R³ están sustituidos preferiblemente en un átomo de carbono del anillo en una posición diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono de unión con un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o bien

5

O

||

10



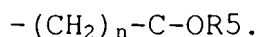
15 En un modo de realización, R³ es un anillo heteroaromático seleccionado entre tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo, siendo especialmente preferidos piridinilo y tiazolilo, en el que dicho anillo heteroaromático mono-sustituido está sustituido con metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o bien

20

O

||

25



30 En otro modo de realización preferido, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R³ no está sustituido.

En otro modo de realización, no obstante, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula I, en los que R⁵ es alquilo de cadena corta de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 o 2 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etilo.

35

En un modo de realización preferido, n es 1.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

40

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;

45

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 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico;

50

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

tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metanosulfonil-1H-indol-3-carboxílico;

55

tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

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;

60

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;

65

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

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

ES 2 293 005 T3

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

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

5 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;

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

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;

15 piridin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

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

20 (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;

25 {2-[(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo;

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

30 (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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

35 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

40 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;

45 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;

50 tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico;

tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-methanosulfonil-1H-indol-3-carboxílico;

tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico;

55 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;

60 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

65 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;

ES 2 293 005 T3

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

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

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

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

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

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

15

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

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

20

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

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

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

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

30

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

(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;

40

(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;

45

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

Otros compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención se han seleccionado del grupo formado por:

(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;

55

(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;

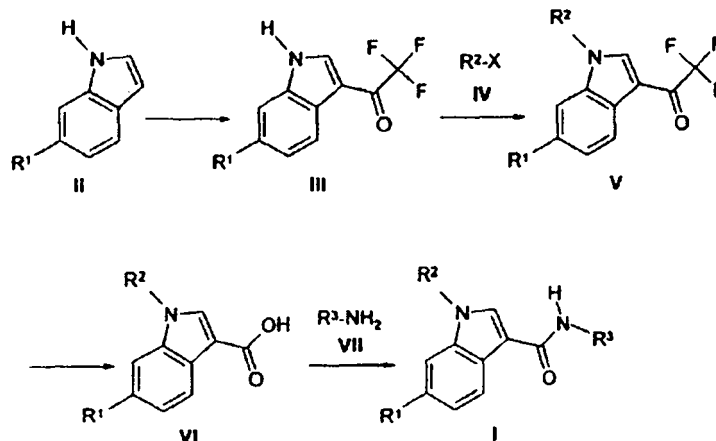
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60

65

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

Esquema de reacción



En las que R^1 , R^2 y R^3 son como se indica anteriormente y X es un halógeno, preferiblemente yodo o bromo.

En el primer paso de este esquema de reacción se convierte un compuesto indol de fórmula II en el compuesto 3-trifluoroacetilindol de fórmula III mediante un tratamiento con anhídrido trifluoroacético en un solvente polar, hidrosoluble tal como el tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida (J. Chem. Soc. 1954, 1651-1653; Org. Prep. Proc. Int. 1970, 2, 297-303).

El compuesto 3-trifluoroacetilindol de fórmula III puede hacerse reaccionar con el haluro de alquilo de fórmula IV para producir el compuesto N-alquilado compuesto de fórmula V. Esta reacción puede realizarse mediante cualquier método convencional de N-alquilación de un indol. Las condiciones preferidas durante la N-alquilación de un compuesto 3-trifluoroacetilindol de fórmula III incluyen la desprotonación de un indol-NH con carbonato potásico en exceso en N,N-dimetilformamida, con un tratamiento posterior con el haluro de alquilo deseado y la aplicación subsiguiente de temperaturas elevadas en la mezcla de reacción, de 60°C a 75°C preferiblemente.

El compuesto 3-trifluoroacetilindol N-alquilado de fórmula V puede transformarse entonces en el compuesto ácido indol-3-carboxílico N-alquilado de la fórmula VI. El compuesto de fórmula V experimenta fácilmente una reacción de escisión de la forma halógena con hidróxido sódico acuoso al 20% en condiciones de reflujo para obtener el compuesto ácido indol-3-carboxílico de fórmula VI deseado (J. Chem. Soc. 1954, 1651-1653; Org. Prep. Proc. Int. 1970, 2, 297-303).

El compuesto de fórmula VI se condensa entonces con el compuesto de fórmula VII mediante el acoplamiento de péptidos de modo convencional para producir el compuesto de fórmula I deseado. Para llevar a cabo esta reacción puede utilizarse cualquier método convencional de condensación de aminas primarias con un ácido carboxílico con el fin de realizar esta conversión.

Los indoles de fórmula II en los que R^1 es cloro [6-cloroindol], fluoro [6-fluoroindol], bromo [6-bromoindol], nitro [6-nitroindol], amino [6-aminoindol], ciano [6-cianoindol], metilo [6-metilindol], trifluorometilo [6-(trifluorometil)indol], hidroxilo [6-hidroxiindol], metoxi [6-metoxiindol] y benciloxi [6-benciloxiindol] están disponibles en el mercado.

Los expertos en la materia pueden preparar los indoles de fórmula II en los que R^1 es trifluorometoxi, metiltio y yodo utilizando transformaciones sintéticas descritas en la literatura sobre química: (a) 6-(trifluorometoxi)indol, J. Med. Chem. 1998, 41 (10), 1598-1612; (b) 6-(metiltio)indole, PCT Int. Appl. (1998), WO 9804553 A1; y (c) 6-iodoindole, Heterocycles 1987, 26(11), 2817-2822.

Los indoles de fórmula II en los que R^1 es amino y hidroxilo deben protegerse antes de realizar el esquema de reacción. Los grupos amino e hidroxilo pueden protegerse con cualquier grupo ácido convencional que pueda extraerse. Los grupos protectores se extraen entonces de los grupos amina e hidroxilo tras el paso de acoplamiento del compuesto de fórmula VI con la amina de fórmula VII para producir los compuestos de fórmula I deseados.

Una vez que los compuestos de fórmula I en los que R^1 es metiltio están disponibles, pueden convertirse en los compuestos de fórmula I correspondientes, en los que R^1 es metilsulfonilo. Para efectuar esta conversión puede utilizarse cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente metiltio a un sustituyente metilsulfonilo (sulfóxido). Por el contrario, si se desea producir compuestos de fórmula I en los que R^1 es metilsulfonilo, pueden

utilizarse también los compuestos de fórmula I en los que R^1 es metiltilio como materiales de partida. Para efectuar esta conversión puede utilizarse cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente metiltilio a un sustituyente metilsulfonilo.

5 Los compuestos amino-heteroaromáticos de fórmula VII se encuentran disponibles en el mercado o se conocen en la literatura química o pueden prepararse utilizando adaptaciones de las transformaciones estándar sintéticas que se describen en la literatura química, por los expertos en la materia. Para producir los compuestos de fórmula I, las conversiones sintéticas descritas en este documento para generar los sustituyentes R^3 deseados pueden realizarse antes o después de que los compuestos de fórmula VII se transformen en los compuestos de fórmula I.

10 Por ejemplo, los compuestos amino-heteroaromáticos de fórmula VII, en los que una de las sustituciones es $-(CH_2)_nCOOR^5$ y en los que $n = 0$ o 1 y R^5 es hidrógeno o alquilo de cadena corta, pueden prepararse a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes $-(CH_2)_nCOOH$ ($n = 0$ y R^5 es hidrógeno). Puede utilizarse cualquier método convencional de transformación en homólogos para convertir un ácido carboxílico de cadena corta a un homólogo de cadena superior. (Véase por ejemplo, Skeean, R. W.; Goel, O. P. Synthesis, 1990, 628), el cual puede convertirse a su vez en el correspondiente éster de alquilo de cadena corta mediante cualquier método de esterificación convencional. Los compuestos amino-heteroaromáticos de fórmula VII, en los que una de las sustituciones es $-(CH_2)_nC(=O)NHR^5$ y en los que $n = 0$ o 1 y R^5 es hidrógeno o alquilo de cadena corta, puede a su vez generarse mediante los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente. Cualquier método convencional de conversión de ácidos carboxílicos en sus correspondientes amidas puede utilizarse para efectuar esta conversión. A su vez, las amidas de alquilo de cadena corta pueden convertirse en sus correspondientes aminas de fórmula VII, en las que una de las sustituciones es $-(CH_2)_nNHR^5$ y en las que $n=1$, mediante cualquier método de reducción de amidas convencional. Los compuestos amino-heteroaromáticos de fórmula VII, en los que una de las sustituciones según las reivindicaciones es $-(CH_2)_nOR^5$ y en la que $n = 1$, pueden prepararse a partir de los ésteres de alquilo de cadena corta correspondientes, mencionados anteriormente. Los ésteres de alquilo de cadena corta pueden convertirse en los alcoholes correspondientes utilizando cualquier método de reducción de ésteres convencional.

20 Tales aminas y alcoholes descritos anteriormente tendrían que protegerse selectivamente previamente al paso de condensación. Los grupos amino y alcohol pueden protegerse con cualquier grupo ácido extraíble convencional. Los grupos protectores se extraen entonces de los grupos amina y alcohol tras el paso de acoplamiento para producir el compuesto de fórmula I deseado.

30 Si se desea producir los compuestos amino-heteroaromáticos de fórmula VII en los que uno de los sustituyentes es ciano o el compuesto de fórmula I en el que uno de los sustituyentes del anillo heteroaromático de cinco o seis miembros es ciano, entonces el halógeno correspondiente (bromo especialmente) puede utilizarse como material de partida. Para efectuar esta conversión, puede utilizarse cualquier método convencional de conversión de un halógeno en un cianuro.

40 Todos los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos expuestos en los Ejemplos, activaron la glucocinasa *in vitro* mediante el procedimiento de la Actividad biológica en el ejemplo A. De este modo, incrementan el flujo de glucosa del metabolismo, que causa un aumento de secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de la glucocinasa, útiles durante el aumento de secreción de la insulina.

45 En base a su capacidad de activación de la glucocinasa, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos durante el tratamiento de la diabetes de tipo II. Por lo tanto, como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I son también objeto de la presente invención, ya que es un proceso para la fabricación de tales medicamentos, cuyo proceso comprende la transformación de uno o varios compuestos de fórmula I y si se desea, una o varias sustancias con valor terapéutico en formas galénicas de administración, p. ej. Mediante la combinación de un compuesto de fórmula I con un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede realizarse vía rectal, por ejemplo utilizando supositorios; administración local o percutánea, por ejemplo utilizando ungüentos, cremas, geles o soluciones; o administración parenteral, p. ej. intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica, utilizando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede ser sublingual o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de spray. Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina dura los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes orgánicos o inorgánicos inertes desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados de éstos, talco o ácido esteárico o sales de éstos. Excipientes adecuados para su uso en las cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.; de acuerdo con la naturaleza del principio activo, sin embargo, puede darse el caso en el que no sea necesario excipiente para las cápsulas de gelatina blandas. Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcares invertidos y glucosa. Para las soluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Para la producción de supositorios y la administración local o percutánea, los excipientes que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas y polioles semisólidos o líquidos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener tam-

ES 2 293 005 T3

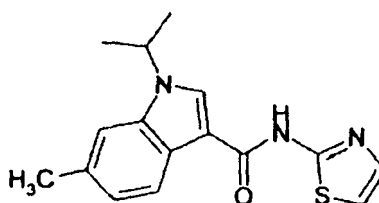
bién conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Como se ha mencionado anteriormente, pueden contener también otros agentes útiles desde el punto de vista terapéutico. Es un requisito previo que todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de las preparaciones no sean tóxicos.

Las formas preferidas de administración son la intravenosa, intramuscular o la administración oral, la administración oral es la de elección. Las pautas posológicas en las que se administran los compuestos de fórmula I en cantidades eficaces dependen de la naturaleza del principio activo específico, la edad y las necesidades del paciente y la método de aplicación. Generalmente, se estiman pautas posológicas de 1-100 mg/kg peso corporal por día aproximadamente.

La presente invención comprende los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

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



Se trató una solución de 6-metil-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,43 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. En este momento se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para conseguir 2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (146 mg, 8%) en forma de sólido blanco: p.f. 216-218°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₈F₃NO (M+) 227,0558, observado 227,0554.

Se trató 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 con carbonato potásico (2,28 g, 16,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 15 minutos y después 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 dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo acetato de etilo (100 mL). Después, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 4/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (1,61 g, 90,6%) en forma de sólido rosa: p.f. 65-68°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NO (M+) 269,1027, observado 269,1037.

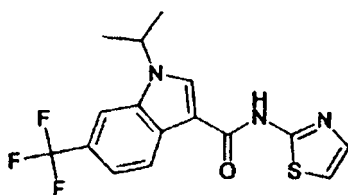
Se calentó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-il)-etanona (1,50 g, 5,57 mmol) en una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico (20 mL) a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL) y después se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (1,19 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 185-186°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₅NO₂ (M+) 217,1103, observado 217,1110.

Se trató una solución de trifenilfosfina (628 mg, 2,39 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) que se enfrió hasta 0°C con N-bromosuccinimida (425 mg, 2,39 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y más tarde se trató con ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (400 mg, 1,84 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se dejó enfriar a 25°C y se agitó durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (424 mg, 4,23 mmol) y se agitó a 25°C durante 16 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (40 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 40 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 40 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metil-1H-indol-3-carboxílico (229 mg, 41,5%) en forma de un sólido de color canela: p.f. 215-217°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₇N₃OS (M+) 363,0041, observado 363,0034.

ES 2 293 005 T3

Ejemplo 2

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



Se trató una solución de 6-trifluorometil-1H-indol (2,0 g, 10,80 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (2,29 mL, 16,20 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se calentó a 25°C y se mantuvo en agitación 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 mediante filtración, se lavó en agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (2,95 g, 97%) en forma de un sólido blanco: p.f. 250-251°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₅F₆NO (M+) 281,0275, observado 281,0266.

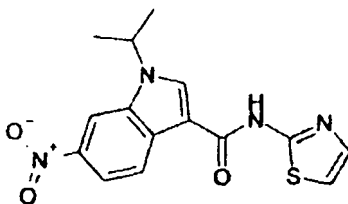
Se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (1,0 g, 3,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 25°C con carbonato potásico (1,22 g, 8,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con 2-yodopropano (0,53 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 dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 25 mL), agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL). Entonces, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (850 mg, 74%) en forma de un sólido de color naranja pálido: p.f. 92-93°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₁F₆NO (M+) 323,0745, observado 323,0739.

Se calentó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-etanona (800 mg, 2,48 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico (12 mL) a 110°C durante 3 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (704 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 177-178°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₂F₃NO₂ (M+) 271,0820, observado 271,0807.

Se trató una solución de trifetilfosfina (377 mg, 1,44 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) que se enfrió a 0°C 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 ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se calentó a 25°C y se mantuvo en agitación durante 30 min. Después, la reacción se trató con 2-aminotiazol (255 mg, 2,54 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, éter dietílico) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-trifluorometil-1H-indol-3-carboxílico (43 mg, 11%) en forma de un sólido de color rosa claro: p.f. 246-247°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₄F₃N₃OS (M+) 353,0810, observado 353,0801.

Ejemplo 3

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



Una solución de 6-nitro-1H-indol (1,0 g, 6,17 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,31 mL, 9,25 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó que alcanzara 25°C, momento en el que 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 mediante filtración, se lavó con agua (100 mL) y se secó al vacío. Este sólido se redisolvió en tetrahidrofurano (8 mL) a 25°C y la solución restante se trató con anhídrido trifluoroacético

ES 2 293 005 T3

(1 mL, 7,08 mmol) y se agitó a 25°C durante 1 h. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona (646 mg, 40%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 263-265°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₅F₃N₂O₃ (M+) 258,0252, observado 258,0253.

5

Se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona (1,0 g, 3,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) con carbonato potásico (1,34 g, 9,68 mmol) a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 10 minutos y después se trató con 2-yodopropano (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 dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona (581 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 143-145°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NO (M+) 269,1027, observado 269,1037.

10

15

Se calentó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etanona (525 mg, 1,75 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (10 mL) a 110°C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico (436 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 242-243°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂N₂O₄ (M+) 248,0797, observado 248,0796.

20

25

Se trató una solución de 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 con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio (463 mg, 1,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 20 min. En este momento, la reacción se trató con 2-aminotiazol (186 mg, 1,85 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla de reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en una solución caliente de hexanos/acetato de etilo 1/1 y después se filtró. El filtrado se enfrió en el congelador durante 1 h. En este momento, el sólido resultante se recogió mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-nitro-1H-indol-3-carboxílico (13 mg, 4,9%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 236-239°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₄N₄O₃S (M+) 330,0786, observado 330,0792.

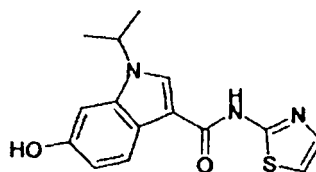
30

35

Ejemplo 4

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

40



45

Se trató una solución de 6-metoxi-1H-indol (927 mg, 6,30 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,33 mL, 9,45 mmol) y posteriormente se le añadió tetrahydrofurano (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 mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,56 g, 94,5%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₈F₃NO₂ (M+) 243,0507, observado 243,0515.

50

55

Se trató 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 con carbonato potásico (1,42 mg, 10,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos y después 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 dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (99 mg, 85%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 58-60°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NO₂ (M+) 285,0977, observado 285,0974.

60

65

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% (12 mL) a 105°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N

ES 2 293 005 T3

(35 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron al vacío para obtener ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (553 mg, 71%) con forma acicular de color naranja: p.f. 162-163°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$ (M+) 233,1052, observado 233,1056.

5

Se trató una solución de trifenilfosfina (219 mg, 0,84 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió a 0°C con N-bromosuccinimida (149 mg, 0,84 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este punto, la reacción se trató con ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 30 min. Más tarde, la reacción se trató con 2-aminotiazol (148 mg, 1,48 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (101 mg, 50%) en forma de un sólido de color canela: p.f. 182-185°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_2S$ (M+) 315,1041, observado 315,1039.

10

15

Se trató una solución de tribromuro de boro 1,0M en cloruro de metileno (2,70 mL, 2,70 mmol) a 25°C con una solución de 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 punto, la reacción se enfrió a 0°C y después se trató con una solución acuosa de hidróxido amónico al 20% (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, para obtener tiazol-2-ilamida del ácido (6-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (31,9 mg, 39%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 239-241°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{15}N_3O_2S$ (M+) 315,1041, observado 315,1039.

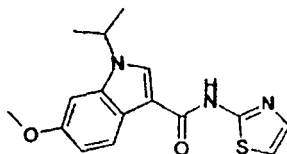
20

25

Ejemplo 5

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

30



35

Se trató una solución de 6-metoxi-1H-indol (927 mg, 6,30 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,33 mL, 9,45 mmol) y posteriormente se añadió tetrahidrofurano (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 mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (1,56 g, 94,5%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_8F_3NO_2$ (M+) 243,0507, observado 243,0515.

40

Se trató 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 con carbonato potásico (1,42 mg, 10,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos y después 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 dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-il)-etanona (99 mg, 85%) en forma de un sólido de color amarillo as: p.f. 58-60°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{14}F_3NO_2$ (M+) 285,0977, observado 285,0974.

45

50

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% (12 mL) a 105°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (35 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron al vacío para obtener ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (553 mg, 71%) con forma acicular de color naranja: p.f. 162-163°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$ (M+) 233,1052, observado 233,1056.

55

60

Se trató una solución de trifenilfosfina (219 mg, 0,84 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió a 0°C 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 ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se dejó enfriar a 25°C, momento en el que se agitó durante 30 min. Después, la reacción se trató con 2-aminotiazol (148 mg, 1,48 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N.

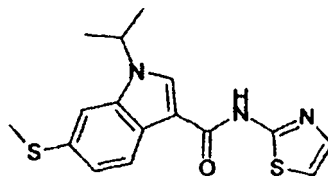
65

ES 2 293 005 T3

La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó ácido 1-isopropil-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico tiazol-2-ilamida (101 mg, 50%) en forma de un sólido de color canela: p.f. 182-185°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₇N₃O₂S (M+) 315,1041, observado 315,1039.

Ejemplo 6

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



Una mezcla de hidruro potásico en aceite mineral (35% en peso, 3,04 g, 26,52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se enfrió a 0°C, después 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 se trató con una solución de terc-butil-litio en pentano 1,7M (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 disulfuro de metilo (4,78 mL, 53,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La reacción se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 18 h. Después la reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 300 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía rápida en columna (cromatografía Flash) (gel de Sílice Merck 60, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 9/1) proporcionó 6-metilsulfanil-1H-indol (2,3 g, 53%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 88-90°C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₉NS (M+) 163,0456, observado 163,0457.

Se trató una solución de 6-metilsulfanil-1H-indol (1,30 g, 7,96 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,69 mL, 11,94 mmol) y posteriormente se le añadió tetrahidrofurano (5 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar a 25°C. En este momento, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se agitó a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Debido a la presencia de un 10% de 6-metilsulfanil-1H-indol aproximadamente sin reaccionar, el sólido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) y se volvió a tratar con anhídrido trifluoroacético (1,12 mL, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron al vacío para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (1,03 g, 50%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 237-239°C; EIHRMS m/e calculado para C₁₁H₈F₃NOS (M+) 259,0279, observado 259,0270.

Se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetil-formamida (2 mL) a 25°C con carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y después se trató con 2-yodopropano (0,11 mL, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h y después se calentó a 60°C durante 2 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (216 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 67-69°C; (ES)+-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NOS (M+) 301,0748, observado 301,0740.

Se trató una solución de 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 con una solución acuosa de hidróxido sódico 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 dividió entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). La solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Después las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 2/1) proporcionó ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (126 mg, 77%) en forma de un sólido blanco: p.f. 132-133°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₅NO₂S (M+) 249,0823, observado 249,0819.

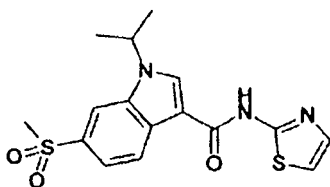
Se trató una solución de ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (275 mg, 1,10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (585 mg, 1,32 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C con N,N-diisopropiletilamina (0,44 mL, 2,54 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. En este momento, la reacción se trató con 2-aminotiazol (254 mg, 2,54 mmol) y después se agitó a 25°C durante 18 h. Después, la reacción se dividió entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). Las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de

ES 2 293 005 T3

bicarbonato sódico (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL). Entonces, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (155 mg, 42%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 172-176°C; (ES)+-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₇N₃OS₂ (M+Na)+ 354,0705, observado 354,0709.

Ejemplo 7

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



Una mezcla de hidruro potásico en aceite mineral (35% en peso, 3,04 g, 26,52 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se enfrió a 0°C después 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 después se trató con una solución de terc-butil-litio en pentano 1,7 M (31,2 mL, 53,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 20 min. En este momento, se añadió la reacción a una solución de disulfuro de metilo (4,78 mL, 53,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). Entonces la reacción se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 18 h. En este punto, la reacción se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 500 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 300 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía rápida en columna (gel de Sílice Merck 60, 230-400 mesh, hexanos/acetato de etilo 9:1) proporcionó 6-metilsulfanil-1H-indol (2,3 g, 53%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 88-90°C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₉NS (M+) 163,0456, observado 163,0457.

Se trató una solución de 6-metilsulfanil-1H-indol (1,30 g, 7,96 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,69 mL, 11,94 mmol) y posteriormente se le añadió tetrahidrofurano (5 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después, se dejó calentar a 25°C. En este momento, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se agitó a 25°C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Debido a la presencia de un 10% de 6-metilsulfanil-1H-indol aproximadamente sin reaccionar, el sólido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) y se volvió a tratar con anhídrido trifluoroacético (1,12 mL, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron al vacío, para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (1,03 g, 50%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 237-239°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₈F₃NOS (M+) 259,0279, observado 259,0270.

Se trató una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (200 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetil-formamida (2 mL) a 25°C con carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y después se trató con 2-yodopropano (0,11 mL, 1,16 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h y después se calentó a 60°C durante 2 h. En este momento, se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-il)-etanona (216 mg, 93%) como un sólido de blanquecino: p.f. 67-69°C; (ES)+-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄F₃NOS (M+) 301,0748, observado 301,0740.

Se trató una solución de 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 con una solución acuosa de hidróxido sódico 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 dividió entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). La solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Después, las capas se agitaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 2/1) proporcionó ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (126 mg, 77%) en forma de un sólido blanco: p.f. 132-133°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₅NO₂S (M+) 249,0823, observado 249,0819.

Se trató una solución de ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (275 mg, 1,10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (585 mg, 1,32 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C 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 18 h. En este momento, la reacción se dividió entre agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL). Las capas se agitaron y se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución

ES 2 293 005 T3

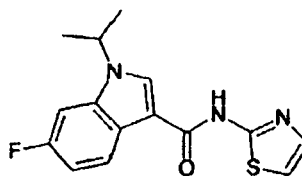
acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL). Entonces, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metilsulfanil-1H-indol-3-carboxílico (155 mg, 42%) en forma de un sólido de color amarillo claro: p.f. 172-176°C; (ES)+-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{17}N_3OS_2$ (M+Na)+ 354,0705, observado 354,0709.

Se trató una solución de 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 con ácido fórmico (0,03 mL). La solución de la reacción se enfrió a 0°C y después se trató con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (94 mg, 0,83 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 2 h. En este momento, la reacción se volvió a enfriar a 0°C, se templó mediante la adición de una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y después se extrajo con acetato de etilo (1x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (1x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución acetato de etilo/hexanos 3/1. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 1-isopropil-6-metanosulfonil-1H-indol-3-carboxílico (33 mg, 55%) como un sólido blanco: p.f. 247-249°C;

(ES)+-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{17}N_3O_3S_2$ (M+H)+ 364,0784, observado 364,0788.

20 Ejemplo 8

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



Se trató una solución de 6-fluoro-1H-indol (1,0 g, 7,40 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (1,57 mL, 11,10 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 2 h. En este momento, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etanona (330 mg, 19,3%) en forma de un sólido blanco: p.f. 234-235°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_5F_4NO$ (M+) 231,0307, observado 231,0307.

Se trató una solución de 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 con carbonato potásico (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 dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 2/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (1,74 g, 90%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 67-69°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}F_4NO$ (M+) 273,0776, observado 273,0780.

Se calentó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (1,65 g, 6,04 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (25 mL) a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (1,290 g, 96%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 177-180°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{12}FNO_2$ (M+) 221,0852, observado 221,0850.

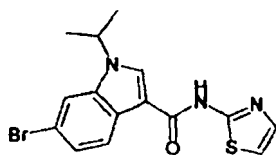
Se trató una solución de trifenilfosfina (771 mg, 2,94 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) que se enfrió a 0°C con N-bromosuccinimida (523 mg, 2,94 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 2,26 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 15 minutos. Entonces la reacción se trató con 2-5-aminotiazol (521 mg, 5,20 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL). En este momento, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 6-fluoro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (160 mg, 23%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 203-204°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{14}FN_3OS$ (M+) 303,0842, observado 303,0844.

ES 2 293 005 T3

Ejemplo 9

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

5



10

Se trató una solución de 6-bromo-1H-indol (2,0 g, 10,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético (2,16 mL, 15,30 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 2 h. En este momento, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1H-indol-3-il)-etanona (1,79 g, 60%) como un sólido blanco: p.f. 258-260°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₅BrF₃NO (M+) 290,9511, observado 290,9511.

15

Se trató una solución de 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 con carbonato potásico (3,54 g, 25,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 15 minutos y después 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 dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 25 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 2/1) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (3,38 g, 99%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 77-79°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁BrF₃NO (M+) 332,9976, observado 332,9975.

20

25

Se calentó una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-il)-etanona (3,30 g, 9,88 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (35 mL) a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C, se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico (60 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (2,63 g, 94%) como un sólido de color amarillo: p.f. 207-209°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂BrNO₂ (M+) 281,0051, observado 281,0047.

30

35

Se trató una solución de trifenilfosfina (2,42 mg, 9,22 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (2,0 g, 7,09 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 15 min. Después, la reacción se trató con 2-aminotiazol (1,63 g, 16,31 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la mezcla se dividió entre agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 11,6%) en forma de un sólido blanco: p.f. 205-207°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₄BrN₃OS (M+) 363,0041, observado 363,0034.

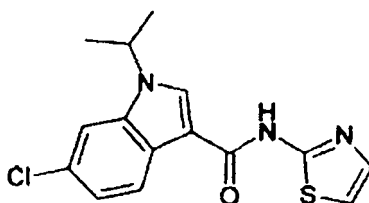
40

45

Ejemplo 10

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

50



55

60

Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 1 h. En este punto, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

65

ES 2 293 005 T3

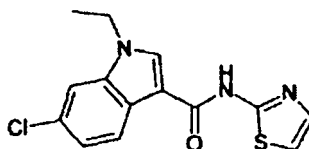
Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y después se trató con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este punto, la reacción se enfrió a 25°C, se templó con agua (5 mL) y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) proporcionó 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M⁺) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M⁺) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (179 mg, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió a 0°C 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (125 mg, 0,53 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 minutos y después, se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 30 minutos. La reacción se trató con 2-aminotiazol (121 mg, 1,21 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este punto, la reacción se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se separó y después se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 20 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 20 mL), agua (1 x 20 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (62 mg, 37%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 202-204°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆ClN₃O (M⁺) 319,0546, observado 319,0547.

Ejemplo 11

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 1 h. En este punto, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258 C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M⁺) 247,0012, observado 247,0006.

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y yodoetano (0,14 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un recipiente de reacción hermético a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (6 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este punto, la reacción se enfrió a 25°C y se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 225-227°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₀ClNO₂ (M⁺) 223,0400, observado 223,0400.

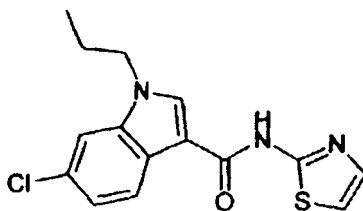
Se trató una solución de ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (240 mg, 1,07 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió a 0°C con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,14 mL, 1,61 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se dejó calentar a 25°C, punto en el que 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 dividió entre agua (40 mL) y acetato

ES 2 293 005 T3

de etilo (40 mL). Esta mezcla se trató después con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (15 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La recrystalización del acetato de etilo proporcionó tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-etil-1H-indol-3-carboxílico (27 mg, 8%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 234-236°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₂ClN₃OS (M+) 305,0390, observado 305,0383.

Ejemplo 12

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



25 Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió a 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar a 25°C, momento en el que se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

30 Se agitó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato potásico (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a 25°C durante 30 min. En este punto, la reacción se trató con 1-yodopropano (0,12 mL, 1,21 mmol) y se calentó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(6-cloro-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (277,1 mg) en forma de un sólido de color naranja que se utilizó sin someterse a ningún proceso de purificación ni a caracterización.

40 Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1-propil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (277,1 mg, 0,81 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (2,7 mL) a reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C, se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL) y se extrajo con éter dietílico (1 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta un pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo entonces con acetato de etilo (1 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (141,4 mg, 74%) en forma de un sólido de color crema: p.f. 179-180°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0556, observado 237,0558.

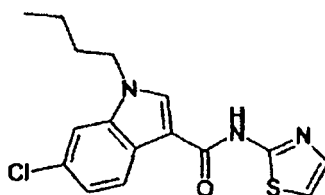
50 Se trató una solución de trifetilfosfina (172 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) que se enfrió hasta 0°C con N-bromosuccinimida (117 mg, 0,66 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (120 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (126 mg, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó un sólido de color rosa claro que se suspendió en una solución acetato de etilo/hexanos 3/1. El sólido se recogió mediante filtración para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-propil-1H-indol-3-carboxílico (47 mg, 29%) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 175-176°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₄ClN₃O (M+) 319,0546, observado 319,0540.

65

ES 2 293 005 T3

Ejemplo 13

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

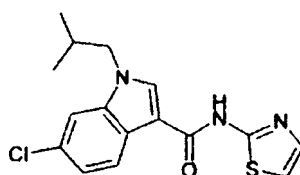
Se agitó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato potásico (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 mL) a 25°C durante 30 min. La reacción se trató entonces con 1-yodobutano (0,14 mL, 1,21 mmol) y se calentó a 60°C durante 5 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(1-butil-6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (283,7 mg) en forma de un aceite de color naranja que se utilizó sin someterse a ningún proceso de purificación ni a caracterización.

Se calentó una mezcla de 1-(1-butil-6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (283,7 mg, 0,81 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (2,7 mL) a reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó en agua (75 mL). Esta mezcla se extrajo con éter dietílico (1 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo entonces con acetato de etilo (1 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (141,4 mg, 69,6%) en forma de un sólido de color naranja pálido: p.f. 149-151°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₄ClNO₂ (M+) 251,0713, observado 251,0721.

Se trató una solución de trifenilfosfina (176 mg, 0,67 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (130 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (129 mg, 1,29 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó un sólido ligero de color rosa que se suspendió en una solución de acetato de etilo/hexanos 3/1. El sólido se recogió mediante filtración para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 1-butil-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (45 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 168-169°C; EI4AIRMS m/e calculado para C₁₆H₁₆ClN₃OS (M+) 333,0702, observado 333,0699.

Ejemplo 14

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener

ES 2 293 005 T3

1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

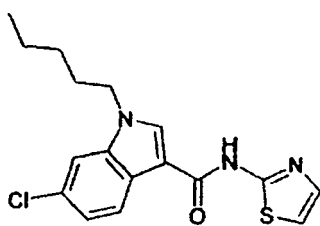
Se agitó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato potásico (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 25°C durante 30 min. Esta mezcla se trató entonces con 1-bromo-2-metilpropano (0,13 mL, 1,21 mmol) y se calentó a 60°C durante 5 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (282,7 mg) en forma de un sólido de color amarillo oscuro que se utilizó sin someterse a ningún proceso de purificación ni a caracterización.

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (282,7 mg, 0,81 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (2,7 mL) a reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó en agua (75 mL). Esta mezcla se extrajo con éter dietílico (1 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo entonces con acetato de etilo (1 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico (161,4 mg, 79%) en forma de un sólido de color crema: p.f. 205-206°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_2$ (M+) 251,0713, observado 251,0713.

Se trató una solución de trifetilfosfina (196 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 ácido con 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico (145 mg, 0,58 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (144 mg, 1,44 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó un sólido de color rosa que se suspendió en una solución de acetato de etilo/hexanos 3/1 (3,0 mL). El sólido se recogió mediante filtración para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isobutil-1H-indol-3-carboxílico (57 mg, 29%) en forma de un sólido de color rosa claro: p.f. 200-202°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3OS$ (M+) 333,0702, observado 333,0707.

Ejemplo 15

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahydrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

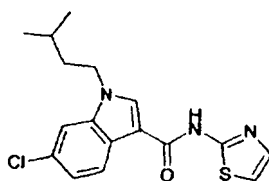
Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y 1-bromopentano (0,23 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un recipiente de reacción hermético a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (6 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. El sólido resultante se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (315 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 152-154°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{16}ClNO_2$ (M+) 265,0870, observado 265,0865.

ES 2 293 005 T3

Se trató una solución de trifetilfosfina (355 mg, 1,35 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,13 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (283 mg, 2,83 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 2/1) permitió obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-pentil-1H-indol-3-carboxílico (101 mg, 25%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 139-141°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈ClN₃OS (M+) 347,0859, observado 347,0859.

Ejemplo 16

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se agitó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,81 mmol) y carbonato potásico (214 mg, 2,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 25°C durante 30 min. Esta mezcla se trató entonces con 1-bromo-3-metilbutano (0,15 mL, 1,21 mmol) y entonces se calentó a 60°C durante 5 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 mL), agua (2 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-[6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (284,9 mg) en forma de un sólido de color amarillo oscuro que se utilizó sin someterse a ningún proceso de purificación ni a caracterización.

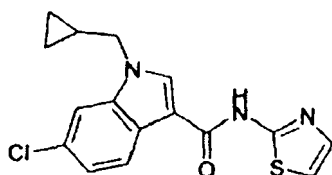
Se calentó una mezcla de 1-[6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona (284,9 mg, 0,81 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (2,7 mL) a reflujo durante 17 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó en agua (75 mL). Esta mezcla se extrajo con éter dietílico (1 x 50 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo entonces con acetato de etilo (1 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico (149,3 mg, 69,5%) en forma de un sólido de color naranja claro: p.f. 53-55°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₆ClNO₂ (M+) 265,0870, observado 265,0860.

Se trató una solución de trifetilfosfina (180 mg, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 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 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (132 mg, 1,32 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 días. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) proporcionó un sólido de color rosa que se suspendió en una solución acetato de etilo/hexanos 3/1 (3 mL). El sólido se recogió mediante filtración para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-carboxílico (58 mg, 31%) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 179-180°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈ClN₃OS (M+) 347,0859, observado 347,0864.

ES 2 293 005 T3

Ejemplo 17

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



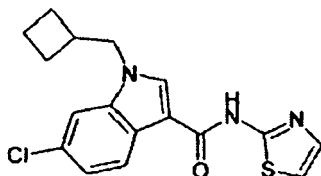
Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se agitó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y (bromometil)-ciclopropano (0,18 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un recipiente de reacción hermético a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (5 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo. El aceite obtenido se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 2 días. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (30 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico (287 mg, 95%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 219-220°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{12}ClNO_2$ (M+) 249,0556, observado 249,0558.

Se trató una solución de trifetilfosfina (315 mg, 1,20 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 1,00 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 45 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (250 mg, 2,50 mmol) y se agitó a 25°C durante 24 h. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (10 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener un sólido de color amarillo. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-carboxílico (25 mg, 8%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 185-187°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{14}ClN_3OS$ (M+) 331,0542, observado 331,0542.

Ejemplo 18

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y (bromometil)-ciclobutano (0,21 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un

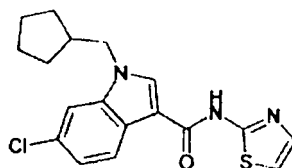
ES 2 293 005 T3

recipiente de reacción hermético a 60°C durante 16 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (6 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. El sólido resultante se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (7 mL) y se calentó a 115°C durante 24 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (75 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (30 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico (318 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 191-193°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₄ClNO₂ (M+) 263,0713, observado 263,0715.

Se trató una solución de trifetilfosfina (358 mg, 1,37 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió hasta 0°C 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 con ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,14 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (285 mg, 2,85 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener un sólido de color amarillo. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-carboxílico (85 mg, 21%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 169-173°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆ClN₃OS (M+) 345,0703, observado 345,0700.

Ejemplo 19

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se trató una solución de trifetilfosfina (28,80 g, 109,8 mmol) e imidazol (14,9 g, 219,6 mmol) en cloruro de metileno (160 mL) que se enfrió hasta 0°C con yodo lentamente (27,87 g, 109,8 mmol). La mezcla de reacción se trató entonces con una solución de ciclopentilmetanol mediante goteo (10,00 g, 99,8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo además con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró mediante un dispositivo de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío a 25°C para obtener yodometilciclopentano (18,48 g, 88%) en forma de un líquido nítido incoloro as: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₁I (M+) 209,9906, observado 209,9911.

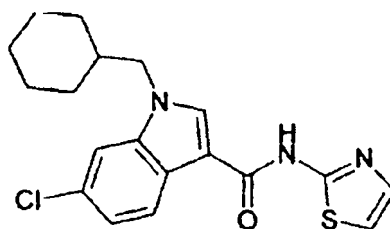
Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y yodometilciclopentano (383 mg, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un recipiente de reacción hermético a 60°C durante 6 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. El aceite obtenido se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 40 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (20 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico (331 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo anaranjado: p.f. 181-184°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₆ClNO₂ (M+) 277,0870, observado 277,0873.

ES 2 293 005 T3

Se trató una solución de trifetilfosfina (300 mg, 1,08 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) que se enfrió hasta 0°C con N-bromosuccinimida (231 mg, 1,30 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,08 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (270 mg, 2,70 mmol) y se agitó a 25°C durante 20 h. En este momento, la reacción se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (10 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener una espuma de color rosa. Esta espuma se recrystalizó a partir de hexanos/acetato de etilo 3/1 para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclopentilmetil-1H-indol-3-carboxílico (87 mg, 22%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 117-119°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₈ClN₃OS (M⁺) 359,0859, observado 359,0854.

Ejemplo 20

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C en la que se agitó durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M⁺) 247,0012, observado 247,0006.

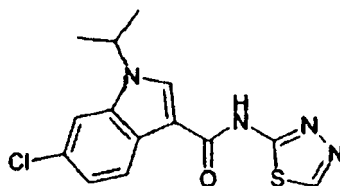
Se calentó una mezcla de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (419 mg, 3,03 mmol) y bromometilciclohexano (0,25 mL, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un vaso de precipitados hermético a 60°C durante 6 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (15 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. El aceite obtenido se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% (7 mL) y se calentó a 110°C durante 40 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta solución se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (20 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido resultante se suspendió en una solución de hexanos/acetato de etilo 3/1 durante 5 min. El sólido se recogió entonces mediante filtración para obtener ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico (247 mg, 70%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 170-172°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₈ClNO₂ (M⁺) 291,1026, observado 291,1026.

Se trató una solución de trifetilfosfina (240 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico (240 mg, 0,82 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y se dejó entonces que alcanzara una temperatura de 25°C en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-aminotiazol (206 mg, 2,06 mmol) y se agitó a 25°C durante 20 h. En este momento, la reacción se dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (10 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió la obtención de una espuma de color rosa. Esta espuma se recrystalizó a partir de hexanos/acetato de etilo 3/1 para obtener tiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-carboxílico (48 mg, 16%) en forma de un sólido de color rosa claro: p.f. 181-183°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClN₃OS (M⁺) 373,1016, observado 373,1024.

ES 2 293 005 T3

Ejemplo 21

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



Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C, se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M⁺) 247,0012, observado 247,0006.

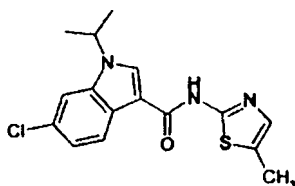
Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M⁺) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M⁺) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol) en tolueno (3 mL) con cloruro de oxalilo a 25°C (0,09 mL, 1,10 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 2 h y se trató entonces con N,N-dimetilformamida (1 gota). La reacción se agitó entonces a 25°C 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 dividió entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en una solución de hexanos/acetato de etilo 1/1 y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 10 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (12 mg, 6%) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 274-275°C; (ES)-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₃ClN₄OS (M+H)⁺ 321,0572, observado 321,0575.

Ejemplo 22

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



Una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano que se enfrió hasta 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua

ES 2 293 005 T3

(75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

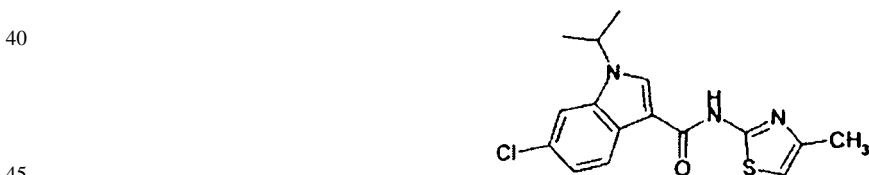
5 Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó
10 entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M+) 289,0481, observado 289,0482.

15 Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS
20 m/e calculado para $C_{12}H_{12}ClNO_2$ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifetilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución
25 se agitó a 0°C durante 5 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 5-metil-tiazol-2-ilamina (166 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (5 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 10 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 10
30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (120 mg, 57%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 216-219°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3OS$ (M+) 333,0703, observado 333,0708.

35 Ejemplo 23

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua
50 (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{15}ClF_3NO$ (M+) 247,0012, observado 247,0006.

55 Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{11}ClF_3NO$ (M+) 289,0481, observado 289,0482.

65 Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-

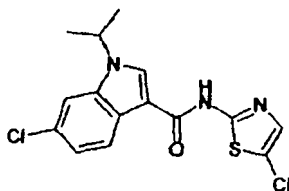
ES 2 293 005 T3

isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

5 Se trató una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 4-metil-tiazol-2-ilamina (166 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL) y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 20 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (50 mg, 24%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 201-203°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₆ClN₃OS (M+) 333,0703, observado 333,0704.

Ejemplo 24

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



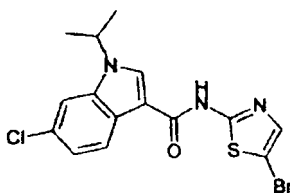
25 Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

30 Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

45 Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

55 Se trató una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (4 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 5-clorotiazol-2-ilamina (248 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató entonces con N, N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (30 mg, 13%) en forma de un sólido de color rosa: p.f. 252-253°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₃Cl₂N₃OS (M+H)⁺ 354,0229, observado 354,0233.

Ejemplo 25

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

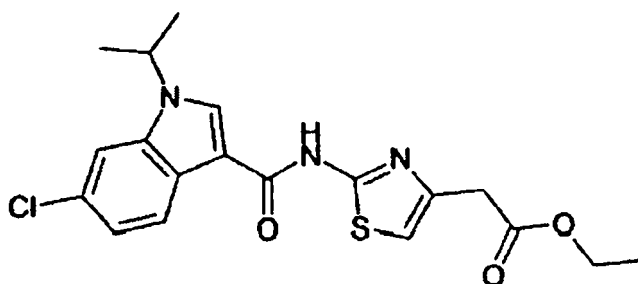
Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₃ClF₃NO (M⁺) 247,0012, observado 247,0006.

Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M⁺) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M⁺) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (4 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 5-bromotiazol-2-ilamina (377 mg, 1,45 mmol) y se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se trató entonces con N, N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener (5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (33 mg, 13%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 240-242°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₃BrClN₃O₅ (M+H)⁺ 397,9724, observado 397,9730.

Ejemplo 26

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

ES 2 293 005 T3

Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

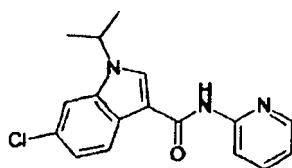
Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (182 mg, 0,69 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, con N-bromosuccinimida (124 mg, 0,69 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 (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 5 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con (2-aminotiazol-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 en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener {2-[(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acetato de etilo (62 mg, 24%) en forma de una espuma de color naranja: p.f. 65-75°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₃S (M+H)⁺ 406,0987, observado 406,0986.

Ejemplo 27

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



Se enfrió una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano hasta 0°C y se trató con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta

ES 2 293 005 T3

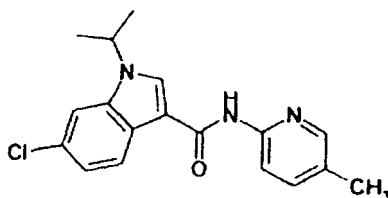
25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (251 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces 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 entonces con N,N-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,26 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (1 x 25 mL) y una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 1/1) permitió obtener piridin-2-ilamida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color amarillo:

p.f. 149-150°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆ClN₃O (M+Na)⁺ 336,0874, observado 336,0876.

Ejemplo 28

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₃ClF₃NO (M⁺) 247,0012, observado 247,0006.

Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M⁺) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces 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 en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (15 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener (5-metil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (53 mg, 19%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 132-134°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₈ClN₃O (M⁺) 327,1138, observado 327,1135.

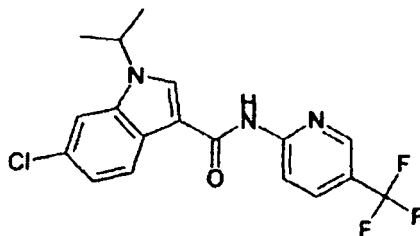
ES 2 293 005 T3

Ejemplo 29

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

5

10



15

20

Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

25

Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

30

35

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

40

45

50

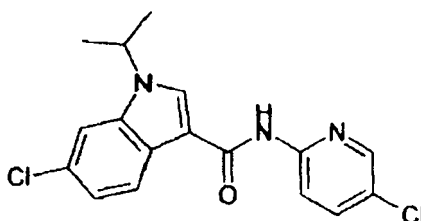
Se trató una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-amino-5-(trifluorometil)piridina (340 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se diluyó en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (15 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener (5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (53 mg, 19%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 179-181°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₅ClF₃N₃O (M+) 381,0856, observado 381,0851.

Ejemplo 30

55

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

60



65

ES 2 293 005 T3

Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

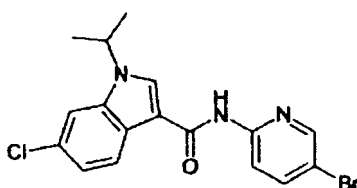
Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces con 2-yodopropano (0,30 mL, 3,03 mmol). Esta mezcla se calentó a 65°C durante 20 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico ácido (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

Se trató una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, 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 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-amino-5-cloropiridina (270 mg, 2,10 mmol) y se agitó entonces a 25°C durante 40 h. En este momento, la reacción se diluyó en agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (10 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, hexanos/acetato de etilo 5/1) permitió obtener (5-cloro-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (84 mg, 29%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: p.f. 131-134°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₅Cl₂N₃O (M+) 347,0592, observado 347,0594.

Ejemplo 31

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



Se trató una solución de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano, que se había enfriado hasta 0°C, con anhídrido trifluoroacético. Esta solución se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 1 h. En este momento, la reacción se vertió en agua (75 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,52 g, 93%) en forma de un sólido de color blanquecino: p.f. 256-258°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₅ClF₃NO (M+) 247,0012, observado 247,0006.

Se trató una solución de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en N,N-dimetilformamida (5 mL) con carbonato potásico (698 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos y se trató entonces 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 hasta 25°C, se templó con agua (5 mL) y entonces se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se agitó y se separó. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener 1-(6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (483 mg, 83%) en forma de un sólido de color rosa pálido: p.f. 94-96°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₁ClF₃NO (M+) 289,0481, observado 289,0482.

ES 2 293 005 T3

Se calentó 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 acuosa de hidróxido sódico al 20% a 110°C durante 18 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta 25°C y se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (385 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 206-208°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₂ClNO₂ (M+) 237,0056, observado 237,0554.

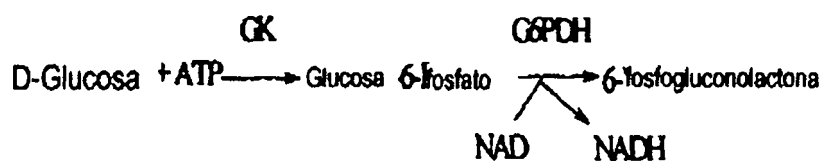
Se trató una solución de trifenilfosfina (243 mg, 0,92 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), que se había enfriado hasta 0°C, con N-bromosuccinimida (165 mg, 0,92 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min. En este momento, la reacción se trató con ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 minutos y entonces se dejó que alcanzara una temperatura de 25°C, en la que permaneció en agitación durante 30 min. La reacción se trató entonces con 2-amino-5-bromopiridina (363 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 25°C durante 10 días. En este momento, la reacción se diluyó en agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada (25 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturada (1 x 25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, hexanos/acetato de etilo 3/1) permitió obtener (5-bromo-piridin-2-il)-amida del ácido 6-cloro-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 30%) en forma de una espuma de color blanquecino: p.f. 57-64°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₅BrClN₃O (M+) 391,0087, observado 391,0092.

Ejemplos de Actividad Biológica

Actividad Biológica, Ejemplo A: Actividad glucocinasa *In Vitro*.

Protocolo de ensayo In Vitro de la Glucocinasa: la Glucocinasa (GK) se ensayó mediante el acoplamiento de la producción de glucosa-6-fosfato y la generación de NADH con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuconostoc mesenteroides* como fuente de enzima de acoplamiento (Esquema 2).

Esquema 2



La GK1 recombinante de hígado humano se expresó en *E. coli* en forma de una proteína de fusión glutatión S-transferasa (GST-GK) [Liang *et al.*, 1995] y se purificó mediante cromatografía en una columna de afinidad glutatión-Sepharosa 4B utilizando el procedimiento facilitado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estudios previos han demostrado que las propiedades enzimáticas naturales de la GK y la GST-GK son básicamente idénticas (Liang *et al.*, 1995; Neet *et al.*, 1990).

El ensayo se realizó a 25°C con un cultivo de tejidos en una placa de fondo llano con 96 pocillos Costar (Cambridge, MA) con un volumen de incubación final de 120 µL. La mezcla de incubación contenía los siguientes componentes: Tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), KCl 25 mM, D-glucosa 5 mM, ATP 1 mM, NAD 1,8 mM, MgCl₂ 2 mM, sorbitol-6-fosfato 1 µM, ditiotreitól 1 mM, fármaco en estudio o DMSO al 10%, G6PDH 1,8 unidades/ml y GK (véase más adelante). Todos los reactivos orgánicos poseían una pureza >98% y pertenecían a Boehringer Mannheim con la excepción de la D-glucosa y Hepes que eran de Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Los compuestos en estudio se disolvieron en DMSO y se añadieron a la mezcla de incubación excepto la GST-GK en un volumen de 12 µL para proporcionar una concentración final de DMSO del 10%. Esta mezcla se sometió a una incubación previa en la cámara de temperatura controlada de un espectrofotómetro SPECTRAMax de 250 microplacas (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para alcanzar la temperatura de equilibrio y entonces iniciar la reacción mediante la adición de 20 µL GST-GK.

Tras la adición de la enzima, se controló el aumento de la densidad óptica (DO) a 340nm durante una incubación de 10 minutos para determinar la actividad de la GK. Se añadió suficiente GST-GK para producir un aumento de la DO₃₄₀ de 0,08 a 0,1 unidades en el periodo de incubación de 10 minutos en pocillos que contenían un 10% de DMSO y no contenían el compuesto en estudio. Los experimentos preliminares establecieron que la reacción de la reacción GK era lineal durante este periodo de tiempo, incluso en presencia de activadores que producían un aumento en la actividad de la GK de 5 veces. La actividad de la GK en pocillos control se comparó con la actividad en pocillos que contenían los activadores de la GK en estudio. La concentración de activador que producía un incremento del 50% en la actividad de la GK se calculó y se expresó en forma de CE_{1,5}, concentración estimuladora de activador necesaria para activar la enzima GK en un 50%. Todos los compuestos descritos en los Ejemplos tenían un CS_{1,5} inferior o igual a 100 µM.

ES 2 293 005 T3

Referencias correspondientes al Ejemplo A de actividad biológica

5 **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.

Neet, K., Keenan, R. P. y Tippett, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29;770-777, 1990.

10
Ejemplo Galénico A

1. Comprimidos con un compuesto que comprende una amida pueden fabricarse de modo convencional y contienen los siguientes ingredientes:

15 Ingredientes Mg por comprimido
 Compuesto de fórmula I 10,0 -100,0
20 Lactosa 125,0
 Almidón de maíz 75,0
 Talco 4,0
25 Estearato magnésico 1,0

30
Ejemplo Galénico B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse de modo convencional:

35 Ingredientes Mg por cápsula
 Compuesto de fórmula I 25,0
 Lactosa 150,0
 Almidón de maíz 20,0
40 Talco 5,0.

45

50

55

60

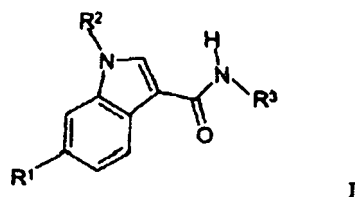
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

5

10



15 en el que

R¹ es un grupo halógeno, nitro, amino, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo;

20

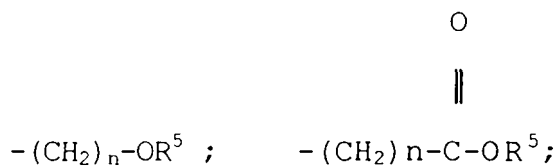
R² es un alquilo de cadena corta que posee de 2 a 5 átomos de carbono o un grupo -CH₂-R⁴ en el que R⁴ es un cicloalquilo que posee de 3 a 6 átomos de carbono; y

25

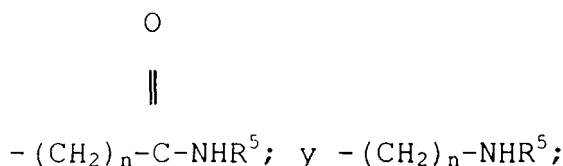
R³ es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros que está conectado mediante un átomo de carbono perteneciente al anillo al grupo amina que se muestra, el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre sulfuro, oxígeno o nitrógeno, siendo siempre uno de los heteroátomos nitrógeno, que se encuentra adyacente al átomo de carbono de unión al anillo; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido está mono-sustituido en una posición de carbono del anillo diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono de unión con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, nitro, ciano,

30

35



40



45

donde n es 0 o 1; y

R⁵ es hidrógeno o un alquilo de cadena corta que posee de 1 a 7 átomos de carbono;

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es un grupo halógeno, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, metiltio o metilsulfonilo.

55

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que el halógeno es fluoro, cloro o bromo.

4. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R¹ es cloro.

60

5. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R² es un alquilo de cadena corta de 2 a 5 átomos de carbono.

6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en los que R² es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo y isopentilo.

65

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

ES 2 293 005 T3

8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en los que R⁴ es ciclobutilo.

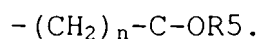
9. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R³ es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina que se muestra, este anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre azufre o nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno, el cual es adyacente al átomo de carbono de unión al anillo con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o

10

O

||

15



10. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en los que dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido R³ es tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo o pirazolilo.

11. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en los que dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido R³ es piridinilo o tiazolilo.

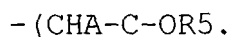
12. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en los que dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R³ está monosustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo diferente a la adyacente a dicho átomo de carbono de unión con un sustituyente seleccionado del grupo formado por metilo, trifluorometilo, cloro, bromo, o

35

O

||

40



13. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 12, en los que R⁵ es alquilo de cadena corta de 1 a 7 átomos de carbono.

14. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, en los que n es 1.

15. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en los que dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros R³ no está sustituido.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvantes.

17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende la combinación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1 a 15 con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvantes.

18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como principio activo terapéutico.

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 la diabetes de tipo II.

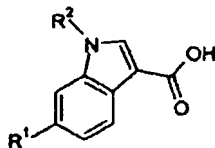
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, tal proceso comprende:

65

ES 2 293 005 T3

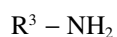
a) acoplamiento de un compuesto de fórmula VI

5



10

en el que R¹ y R² están definidos en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula VII



VII

15

en el que R³ está definido en la reivindicación 1.

b) oxidación de un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es metiltilio, a un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es metilsulfinilo.

20

c) oxidación de un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es metiltilio, a un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es metilsulfonilo.

d) desprotección de un compuesto de fórmula I, en el que R¹ es un grupo amino o hidroxilo protegidos.

25

e) conversión de un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

30

35

40

45

50

55

60

65