



No. 11-003214- -00002-0000

Fecha: 2011-03-16 14:58:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2812

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **11.003.214**Solicitud de Patente a nombre de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, domiciliada en Tokio, Japón, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevas páginas 127 a 140 de la memoria descriptiva y nuevo pliego reivindicatorio que consta de 23 reivindicaciones, en donde se cancelaron las antiguas reivindicaciones 24 a 34 relacionadas con el uso y método de tratamiento de los compuestos de la solicitud

En las páginas arriba mencionadas de la descripción, se corrigieron errores involuntarios de transcripción, por ejemplo, se ajusto el espacio para la fórmula entre las líneas 10 a 15 de la página 127, en la página 128 se canceló el término "etil ester del", toda vez que es evidente que el compuesto allí divulgado está en su forma de ácido.

En la página 130, se enmendó el error en el nombre de los compuestos del ejemplo 18, toda vez que no es "2-metilfenol" sino "4-hidroxifenil". Además en los ejemplos 20 y 21 se reemplazó la expresión incorrecta "dihidroxifenol" por el término correcto "dihidroxifenil".

Sobre este particular, nos permitimos decir que las modificaciones anteriores no involucran ampliación de la materia originalmente presentada y se proporcionan con el ánimo de enmendar errores involuntarios en la transcripción del documento.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo 11-0020063 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

Señor Superintendente,

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

Dispersal

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0020063

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2011 - 07:31:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420743002	03/03/2011	100.545.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				<u>\$118.000.00</u>

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003214- -00002-0000

Fecha: 2011-03-16 14:58:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

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

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

Marzo 4 de 2011 - 07:32:08

P-2812

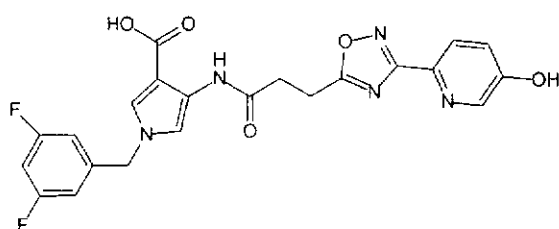
obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

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

(Ejemplo 15)

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

15



(a) Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-Amino-1-(3,5-difluorobenzil)pirrol-3-carboxílico

Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y (1a) usando 3,5-difluorobenzilamina, para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo amarillo pálido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.86 (2H, brs), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27-7.21 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11-7.07 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz).

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

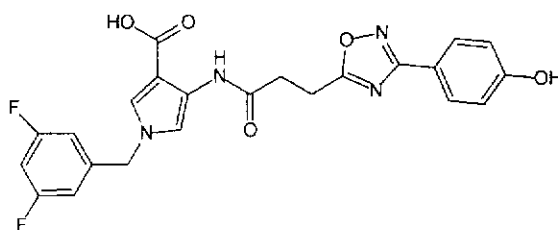
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el

Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 10.6 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 7.01 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.11 (2H, s), 3.23 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz). MS m/z : 470 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 16)

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



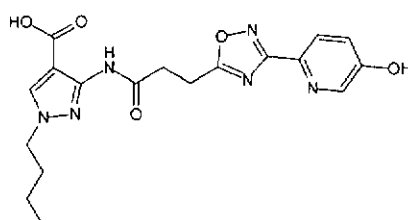
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 15(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, s), 10.1 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21-7.16 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 5.12 (2H, s), 3.21 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.0 Hz). MS m/z : 469 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 17)

ácido 5-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

295



5 (a) Éster etílico del ácido 5-Amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

Se agregó hidruro de sodio (920 mg, 21 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-aminopirazol-3-carboxílico (3.10 g, 20 mmol) en acetonitrilo (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente por 30 minutos. La solución de reacción se enfrió en hielo, y se agregó entonces a esta yoduro de butilo (2.3 mL, 20 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y después a 60°C por 1 hora. La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, el solvente se destiló separado, y se agregó entonces agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (1.60 g, rendimiento: 38%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla pálida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.58 (1H, s), 4.66 (2H, brs), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.90 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.37-1.24 (5H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(b) **ácido** 5-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-2-butilpirazol-3-carboxílico

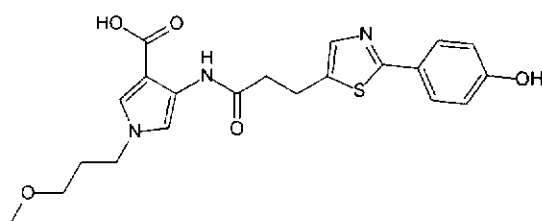
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 3(d) usando el compuesto obtenido en el

Ejemplo 17(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 3(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.6 (1H, s),
 5 8.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.19 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.4 y 3.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.45-3.34 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.74-1.71 (2H, m), 1.24-1.17 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(Ejemplo 18)

10 Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxi-**fenil**)-tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico



15

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

20 Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 11(a) y 11(b) usando 3-metoxipropilamina, para así obtener el compuesto del título.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.95 (2H, brs),
 7.51 (1H, s), 7.07 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.24 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.22 (3H, s), 1.95-
 25 1.90 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(b) Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxi-**fenil**)-tiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3-metoxipropil)pirrol-3-carboxílico

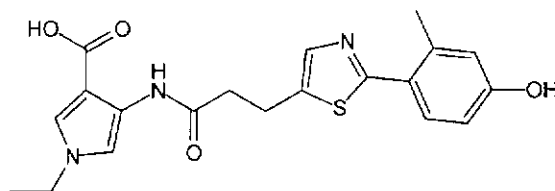
Las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) y 1(d) usando el compuesto obtenido en el
 30 Ejemplo 18(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 6(a), para

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

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.35 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.22 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.93-1.88 (2H, m) MS m/z : 430 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 19)

10 Ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxí-2-metilfenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



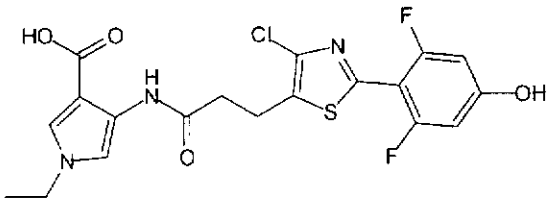
15 Usando éster etílico del ácido 3-(2-bromotiazol-5-il)propiónico sintetizado por el Método similar al Método descrito en J. Med. Chem., 2007, 50, p. 6303 y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un
20 compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y ácido 2-metil-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c)-2 y 1(d), para así obtener el compuesto
25 del título en la forma de un polvo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs), 9.79 (1H, s), 9.36 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.3

Hz), 2.44 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS m/z: 398 (M-H)⁻

(Ejemplo 20)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxi-2,5-difluorofenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



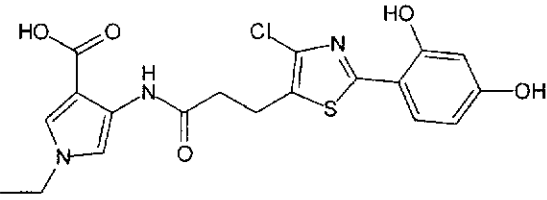
10 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y ácido 2,5-difluoro-4-metoxifenilborónico, se llevó a cabo una
15 reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b). Usando el compuesto obtenido, las reacciones se realizaron en la misma manera como en los Ejemplos 1(c) -2 y 1(d), para así obtener el compuesto del título en la forma de un polvo incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 12.2 (1H, brs),
20 11.0 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.64 (2H, d, J = 10.6 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz).

MS m/z: 456 (M+H)⁺.

25 (Ejemplo 21)

Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico



30

(a) Ácido 2,4-Bis(metoximetilenoxi)fenilborónico

Se agregó hidruro de sodio (10.64 g, 279 mmol) a DMF (200 mL), y a la mezcla de reacción anterior se agregó entonces una suspensión de 4-bromoresorcinol (24.74 g, 127 mmol) en DMF 5 (50 mL) por goteo bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora, y se agregó entonces clorometil metiléter (22.2 mL, 292 mmol) a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 13 horas. Posteriormente, se agregó agua a la solución de reacción, y 10 después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el solvente se destiló separado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para obtener 15 una sustancia aceitosa incolora (33.5 g, rendimiento: 95%). El compuesto obtenido (33.5 g, 121 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (450 mL), y bis(pinacolato)diboro (61.4 g, 242 mmol), acetato de potasio (35.6 g, 367 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14.8 g, 18.13 mmol) se agregaron entonces a la solución. La mezcla 20 obtenida se agitó a 95°C por 4 días. Posteriormente, la solución de reacción se concentró, y se agregó entonces agua a esta, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salina saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, el solvente se 25 destiló separado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo), para así obtener el compuesto del título (26.3 g, rendimiento: 67%) en la forma de una sustancia aceitosa amarilla.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.8, 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.3

Hz), 5.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 3.52 (3H, s), 3.47 (3H, s), 1.33 (12H, s).

(b) Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-bis(metoximetilenoxi)fenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 7(a) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1 para obtener un compuesto amida. Usando el compuesto amida obtenido y el compuesto obtenido en el Ejemplo 21(a), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 7(b), para así obtener el compuesto del título en la forma de polvo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.34 (1H, brs), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 5.34 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.50 (6H, s), 3.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(c) Ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico

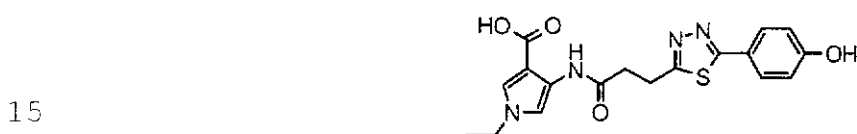
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 22(b), se llevó a cabo una reacción en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-1. El compuesto de ácido carboxílico obtenido (1.06 g, 2.03 mmol) se disolvió en metanol (15 mL), y se agregó entonces una solución de dioxano-ácido clorhídrico 4N (4.5 mL) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y la solución de reacción después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), para así obtener el compuesto

metoxifenilborónico. Usando el compuesto de éster obtenido, se llevaron a cabo reacciones en la misma manera como en el Ejemplo 1(c)-2 y 1(d), a fin de obtener el compuesto del título (85.5 mg) en la forma de un sólido amarillo.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) = 9.49 (1H, brs), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 14.6 y 7.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.8 y 6.5 Hz), 2.76-2.75 (1H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

(Ejemplo 55)

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



(a) 3-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]propionato de etilo

Se suspendió hidrazida de 4-metoxibenzoilo (1.0 g, 6.02 mmol) en diclorometano (18 mL), y entonces se agregaron éster monoetílico de cloruro del ácido succínico (0.86 mL, 6.02 mmol) y piridina (0.54 mL, 6.62 mmol) a la suspensión bajo enfriamiento con hielo. Mientras gradualmente se elevó la temperatura de la mezcla obtenida a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante la noche. Posteriormente, se agregó ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla obtenida entonces se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por concentración bajo presión reducida.

El residuo obtenido se suspendió en tolueno (25 mL),

etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 12).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 (1H, s), 3.77 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(3) sal de potasio del ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 13).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 10.9 (1H, brs), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.80 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz).

15 (4) sal de potasio del ácido 4-{3-[(5-Hidroxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoil}amino-1-(3,5-difluorobencil)pirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 15).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, brs), 7.13 (1H, t, J = 2.5 Hz), 7.06 (1H, s), 6.88 (3H, m), 5.01 (2H, s), 3.21 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.9 Hz).

25 (5) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(4-hidroxí-2,5-difluorofenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 20).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.0 (1H, brs), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.52 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.84 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(6) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-2-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 21).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, brs), 6.86 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 6.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz).

(7) sal de potasio del ácido 4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 22)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.78 (1H, brs), 5.37-5.25 (1H, m), 3.82 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.59-3.39 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(8) sal de potasio del ácido (-)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 23(a)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): es idéntica a la del compuesto del ejemplo 64(7).

(9) sal de potasio del ácido (+)-4-{3-[2-(4-Hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 23(b)).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): es idéntica a la del compuesto del ejemplo 64(7).

(10) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 25).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.50 (2H, d, J =

8.8 Hz), 7.04 (1H, br.s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (1H, br.s), 3.80 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

5 (11) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-ciclopropilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 31).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.66 (2H, d, $J =$
10 9.0 Hz), 7.03 (1H, br.s), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (1H, br.s), 3.79 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.73 (1H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.93 (2H, m), 0.35 (2H, m).

15 (12) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 32).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.31 (1H, br.s),
20 11.25 (1H, br.s), 7.50 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.36 (1H, ddd, $J = 3.1, 9.0$ y 48.9 Hz), 3.84 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.35 (1H, ddd, $J = 3.1, 16.0$ y 34.4 Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 9.0, 16.0$ y 19.2 Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

25 (13) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 33)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.8 (1H, brs),
30 7.61 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.71 (1H, s), 3.77 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.10 (2H, t, $J =$

7.4 Hz), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(14) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-cloroisoxazol-3-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 34).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.97 (1H, br.s), 11.53 (1H, br.s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.7 Hz), 3.81 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(15) sal de potasio del ácido 4-{3-[4-Etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 35).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.9 (1H, brs), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, s), 3.76 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.50-2.46 (2H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(16) sal de potasio del ácido 4-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-metilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 36).

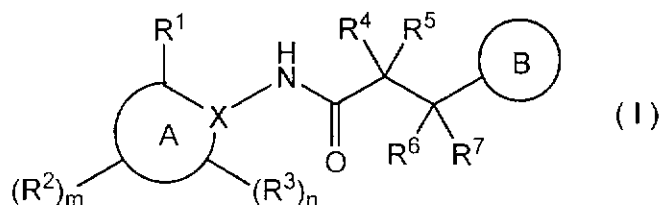
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.68 (1H, br.s), 11.16 (1H, br.s), 7.50 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.51 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.55 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz).

(17) sal de potasio del ácido 4-[3-{(4-Hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il}propanoil]amino-1-etilpirrol-3-carboxílico (la sal de potasio del compuesto del ejemplo 38).

306

REIVINDICACIONES

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



10 caracterizado porque A que incluye X representa un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos que contiene nitrógeno, y X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, excepto que A no es un grupo tiazolilo,

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

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

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

C_1-C_6) aromático de 5 o 6 elementos (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α),

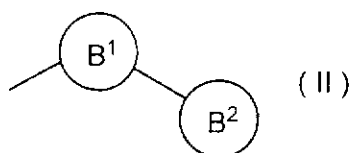
m representa 0, 1, 2, ó 3,

5 n representa 0 ó 1, siempre que cuando m es 3, n es 0,

10 cada uno de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C_1-C_6 , o un grupo halógeno,

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

20



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

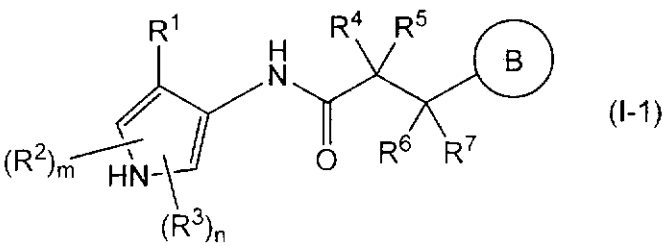
sustituyente α), y

el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo (alcoxi C_1-C_6)-(alquilo C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_6), un grupo (cicloalquil C_3-C_8)-(alquilo C_1-C_6), un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alquenoilo C_2-C_6 , un grupo alquinoilo C_2-C_6 , un grupo hidroxial, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halógeno(alcoxi C_1-C_6), un grupo alquiltio C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino, un grupo formilamino, un grupo carbonilamino(alquilo C_1-C_6), un grupo carbonilamino(alcoxi C_1-C_6), un grupo sulfonilamino(alquilo C_1-C_6), un grupo formilo, un grupo carbonil(alquilo C_1-C_6), un grupo carboxi, un grupo carbonil(alcoxi C_1-C_6), un grupo carbamoilo, un grupo carbonil(alquilamino C_1-C_6), un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C_1-C_6), un grupo di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, un grupo ciano, un grupo nitro, y un grupo halógeno].

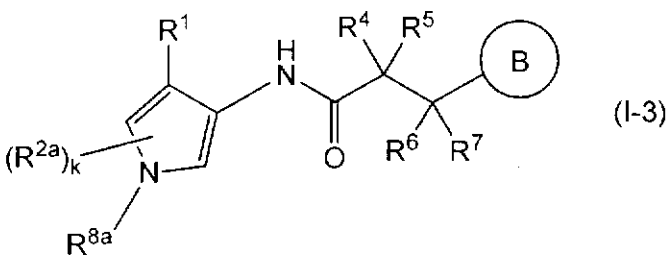
2. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque A es un grupo pirrolilo y X es un átomo de carbono.

3. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-1)

10



20



en donde R^{8a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 -(alquilo C_1-C_6), un grupo halógenoalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquil C_3-C_6 -(alquilo C_1-C_6), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo formilo, un grupo carbonilalquilo C_1-C_6 , un grupo carbonilalcoxi C_1-C_6 , un grupo carboxilo, un grupo

carbonil(alquilamino C₁-C₆), un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo sulfonil(alquilamino C₁-C₆), o un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo,

5 cada R^{2a} representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₄, un grupo alquinilo C₂-C₄, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo formilo, un
10 grupo carbonil(alquilo C₁-C₄), un grupo ciano, o un grupo halógeno, y k representa 0, 1, ó 2.

5. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente
15 aceptable, caracterizado porque

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo (alcoxi C₁-C₂)-(alquilo C₁-C₄), un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo
20 alquenilo C₂-C₄, o un grupo alquinilo C₂-C₄,

cada R^{2a} representa un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo
25 cicloalquilo C₃-C₄, un grupo ciano, un grupo fluoro, o un grupo cloro, y k representa 0 ó 1.

6. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente

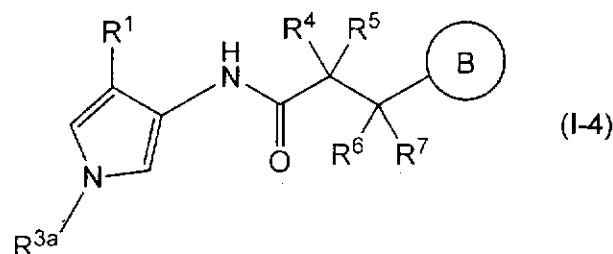
aceptable, caracterizado porque

R^{3a} representa un grupo alquilo C_1-C_4 , y

k representa 0.

7. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^{3a} representa un grupo etilo, y k representa 0.

8. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque se representa por la siguiente fórmula general (I-4)



en donde R^{3a} representa un grupo fenil(alquilo C_1-C_6) o un grupo fenil(alquilo C_1-C_2) sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α 1), y

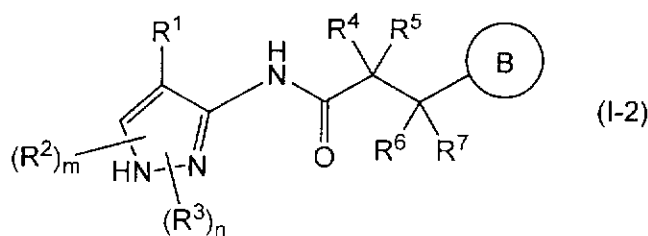
el grupo sustituyente α 1 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, y un grupo cloro.

9. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 8 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

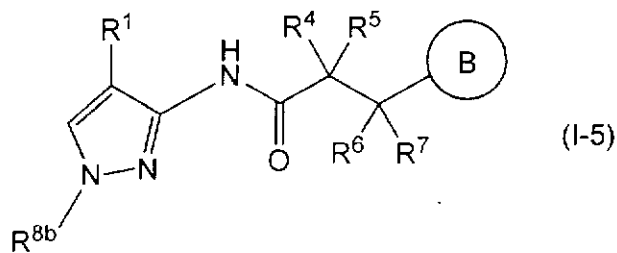
R^{3a} representa un grupo fenilmetilo o un grupo fenilmetilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α2), y

el grupo sustituyente α2 representa el grupo que consiste de un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo fluoro.

10. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-2)



11. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque es representado por la siguiente fórmula general (I-5)



en donde R^{8b} representa un átomo de hidrógeno, un

grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo (alcoxi C_1-C_2)-(alquilo C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo C_1-C_4), un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquenilo C_2-C_4 , o un grupo alquinilo C_2-C_4 .

5 12. Un Compuesto de conformidad con la reivindicación 11 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^{8b} representa un grupo alquilo C_1-C_4 .

10 13. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque R^1 representa un grupo carboxi.

15 14. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_2 , un grupo halógeno(alquilo
20 C_1-C_2) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo fluoro, o un grupo cloro.

25 15. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro.

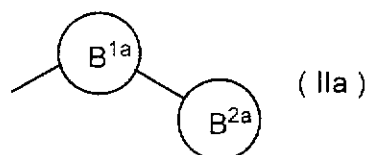
16. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro, y R⁶ y R⁷ cada uno representa un átomo de hidrógeno.

17. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque

B representa un grupo naftilo o un grupo naftilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α3), y

15 el grupo sustituyente α3 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₂) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁-C₂, un grupo fluoro, y un grupo cloro.

18. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIa)



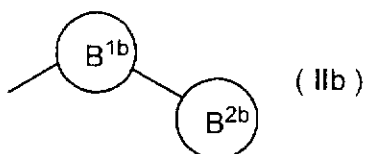
en donde B^{1a} representa un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo sustituyente α4), un grupo heterociclilo aromático de 5 elementos, o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5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

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

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

25 el grupo sustituyente α5 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo fluoro, un grupo cloro, y un grupo bromo.

19. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula
5 (IIb)



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

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

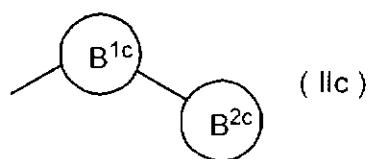
25 el grupo sustituyente α6 representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₃) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo (cicloalquil

C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₃), un grupo cicloalquilo C₃-C₄, un grupo carbonil(alquilo C₁-C₃), un grupo ciano, un grupo fluoro, y un grupo cloro, y

5 el grupo sustituyente $\alpha 7$ representa el grupo que consiste de un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo hidroxil, un grupo fluoro, y un grupo cloro.

20. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B representa un grupo representado por la siguiente fórmula (IIc)

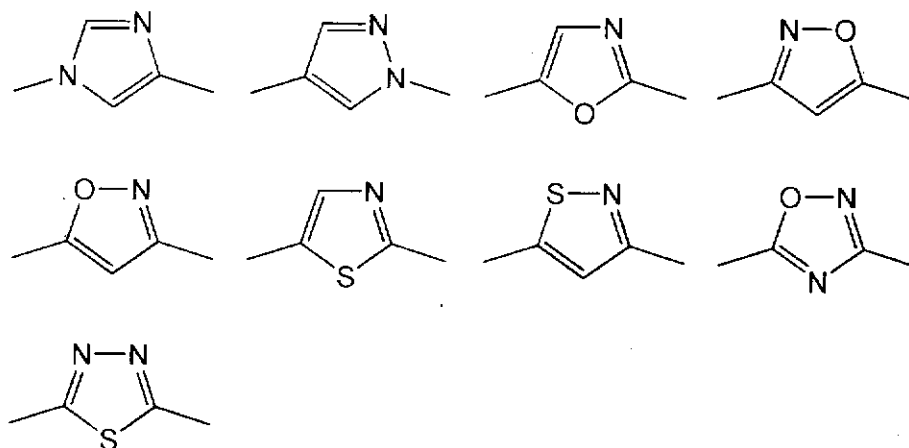
15



20

en donde B^c representa un grupo seleccionado a partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo sustituyente $\alpha 8$)

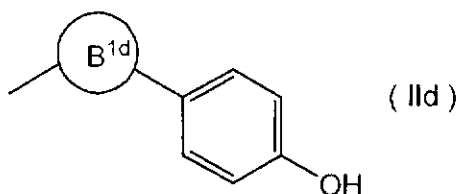
25



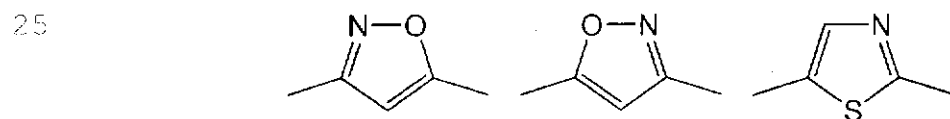
B^{2c} representa un grupo fenilo o un grupo 4-hidroxifenilo, y

el grupo sustituyente $\alpha 8$ representa el grupo que
 5 consiste de un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo
 C₁-C₄) (en donde el(los) grupo(s) halógeno(s) representa(n) 1
 a 5 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste de
 un grupo fluoro y un grupo cloro), un grupo ciclopropilo, un
 grupo metilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo fluoro, y un
 10 grupo cloro.

21. Un Compuesto de conformidad con cualquiera de
 las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo
 farmacológicamente aceptable, caracterizado porque B
 15 representa un grupo representado por la siguiente fórmula
 (IIId)



20 [en donde B^{1d} representa un grupo seleccionado a
 partir de los siguientes grupos o un grupo el cual se
 selecciona a partir de los siguientes grupos y es sustituido
 (en donde el sustituyente representa un grupo seleccionado a
 partir del grupo sustituyente $\alpha 9$)



y el grupo sustituyente $\alpha 9$ representa el grupo que
 consiste de un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo
 cloro].

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación
1 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable,
caracterizado porque se selecciona a partir del grupo que
5 consiste de

- ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- 10 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)-4-etilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[4-cloro-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[4-etil-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- 15 ácido 4-{3-[4-(4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-il]propanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[2-(4-hidroxifenil)tiazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- 20 ácido 4-{3-[4-etil-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[4-etil-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- ácido 4-{3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-3-il]-2,2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico;
- 25 ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2-fluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico; y
- ácido 4-{3-[3-(4-hidroxifenil)isoxazol-5-il]-2,2-difluoropropanoil}amino-1-etilpirrol-3-carboxílico.

23. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal del mismo farmacológicamente aceptable.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

1 ☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Daiichi Sankyo Company, Limited Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japón Nacionalidad o domicilio: Tokyo, Japón Lugar de Constitución: Japón Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
---------------------------------	--	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>41.654.882</u> TP <u>20824 CSJ</u>
---	---	--

4 Número del expediente: 11.003.214

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote Se modifican las páginas 127 a 140 de la memoria descriptiva con el fin de enmendar errores de transcripción y se presenta nuevo pliego reivindicatorio que consta de 23 reivindicaciones, en donde se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1 a 34 relacionadas con el uso y método de tratamiento de los compuestos de la solicitud"

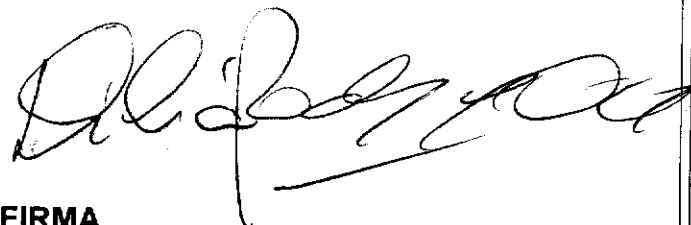
Comprobante de pago No. 11-0020063 de marzo 4 de 2011

7 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes si fuese el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOBRE DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN


FIRMA
C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ



Bogotá D.C.,
2020

322
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

REFERENCIA	Radicación No.	11 003214
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/062331
	Fecha inicio fase nacional	08/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06984

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 9 486 2011.
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

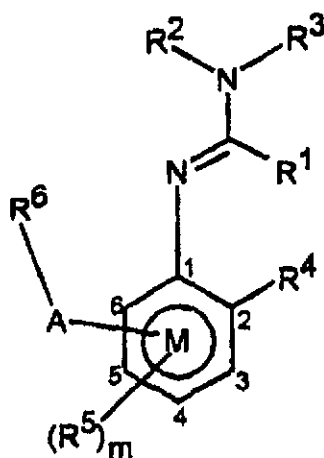
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica