



No. 12-049241- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:56:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

Act. 411 PRESENTACION Folios: 181



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO
INHIBIDORES DE LA XANTINA-OXIDASA, MÉTODO PARA LA
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y XCOMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE LOS CONTIENE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LG LIFE SCIENCES LTD.

DOMICILIO SEOUL, REPUBLICA DE COREA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)		
Nombre: LG LIFE SCIENCES LTD. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República de Corea.		IDENTIFICACIÓN	
Dirección: LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062, República de Corea		C.C. ☐	NIT ☐
Domicilio: Seoul, República de Corea		C.E. ☐	Otro ☐
		Cual _____	
		Número _____	
3	REPRESENTANTE O APODERADO		
Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		IDENTIFICACIÓN	
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35		C.C. ☒	NIT ☐
Teléfono: 347 36 11		C.E. ☐	Otro ☐
Fax: 211 86 50		Cual _____	
E-mail: clientes@cavelier.com			
Domicilio: Bogotá, Colombia.		Número 35.456.344	T.P 23.555
4	INVENTOR (ES) (72)		
1. Jeong Uk SONG R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea			2. Geun Tae KIM R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea
3. Sung Pil CHOI R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea			4. Cheol Kyu JUNG R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea
5. Deok Seong PARK R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea			6. Eun Sil CHOI R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea
7. Tae Hun KIM R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea			8. Hyun Jung PARK R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea
9. Wan Su PARK R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea			10. Heui Sul PARK R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

	11. Ki Chul KOO R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea	12. Vasily ARTEMOV R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea
--	---	--

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/KR2010/006760 Fecha: 04 de octubre de 2010
Publicación Internacional No. WO 2011/043568 A3 Fecha: 14 de abril de 2011

6

Título (54)
**NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO INHIBIDORES DE LA XANTINA-
OXIDASA, MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 403/002

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>KR</u>	(32) Fecha <u>07 de octubre de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>10-2009-0095363</u>
---	---	---	---

9

Comprobante de pago No.: 12-0024976 **Fecha:** 12 de marzo de 2012
Comprobante de pago No.: 12-0024907 **Fecha:** 12 de marzo de 2012
Comprobante de pago No.: 12-0022757 **Fecha:** 05 de marzo de 2012
Comprobante de pago No.: 12-0022758 **Fecha:** 05 de marzo de 2012

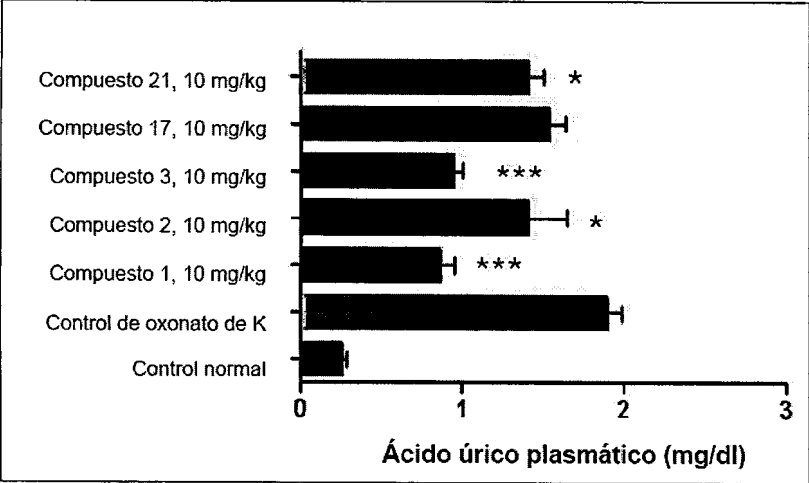
10

Anexos:
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$180.000.oo.
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒ Poder de **LG LIFE SCIENCES LTD.**
☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐ Declaraciones.
☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/043568 A3.
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒ Arte final 12x12
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

Figura 1



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/043568 A3

Descripción:

Páginas 119 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del solicitante
LG LIFE SCIENCES LTD.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 3

DE LA ESCRITURA NUMERO: 4623
FECHA: 07/Septiembre/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELTER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 4623 - - - - -

No. CUATRO MIL SEISCIENTOS VEINTITRES - - - - -

FECHA: SIETE (7) DE SEPTIEMBRE - - - - -

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011) - - - - -

NOTARIA SEXTA (6ª) DEL CIRCULO NOTARIAL DE

BOGOTA D.C.-----

CLASE DE ACTO: PODER

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO -

- - - - - Notario Sexto (6º) - - - - - de éste Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: - - - - -

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL
NOTARIO : - - - - -

COMPARECIO : Con minuta (e-mail) la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**,
mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de
ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35,**
Bogotá, Colombia. **SEGUNDA:** Que **LG LIFE SCIENCES, LTD,** sociedad
constituida y existente bajo las leyes de República de Corea, domiciliada en LG
Gwanghwamun Bldg, 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl 110-062, República
de Corea, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la
Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal
como consta en la copia auténtica del documento de representación que se
protocoliza. **TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de
CAVELIER ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por **LG LIFE**
SCIENCES, LTD, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,**
T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de
Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**
BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número
79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY,** T.P.A. 65.794
identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE**



CHAVARRO ARISTIZABAL, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -- -

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. **CUARTO**.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTO**- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 14 de abril de 2011 por **LG LIFE SCIENCES, LTD** documento que está debidamente legalizado por Apostilla.-----
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

hasta aquí la minuta presentada (e-mail)

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ----



01



* 1 0 9 6 9 6 8 9 0 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011

HORA 11:19:44

R032340892

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

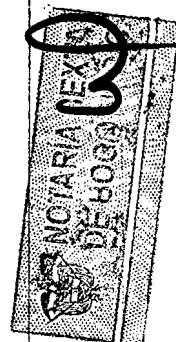
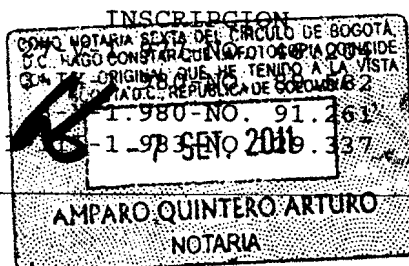
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA
842	10-V-1.977	18. BTA.
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.
432	10-II-1.983	6A. BTA.



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

SIN ANIMO DE LUCRO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN MI OFICINA EN BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

MONEDAS DE \$1.00 CADA UNA

- 7 SET. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICA:

\$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR DISTRIBUIDO ASI :



01



* 1 8 9 6 9 6 8 9 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011

HORA 11:19:44

R032340892

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA

C.C. 0000000051680061

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 0000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY

C.C. 0000000052006265

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOBON FRANCO NATALIA

C.C. 0000000051725514

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

OSORIO LOPEZ NIDIA

C.C. 0000000039787682

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 0000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO

C.C. 0000000079524634

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

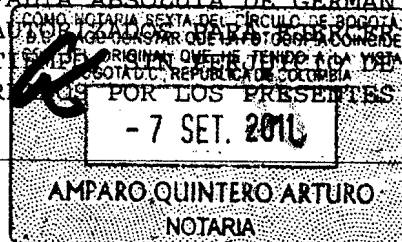
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA REPRESENTAR LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIPO DE ACTOS Y EN LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CR



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

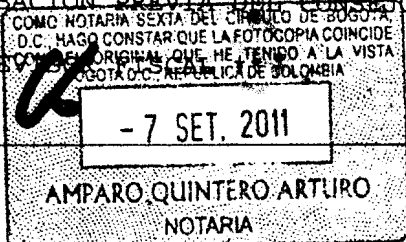
QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

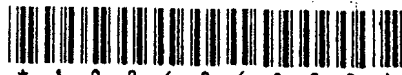
CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** RECONOCIMIENTO DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA





01

★ 1 0 9 6 9 6 8 9 2 ★

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011

HORA 11:19:44

R032340892

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL SUPLENTE

PAEZ SANABRIA ALVARO

C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
 * * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
NOTARIOS GUSTAR QUE LA FOTOCOPIA CO-
INCIDE EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA
OCASION Y REPUBLICADO BOLIVIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL MUNICIPIO DE BOGOTA
 DEJO ADEGUNSEAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
 BOGOTA D. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 7 SET. 2011

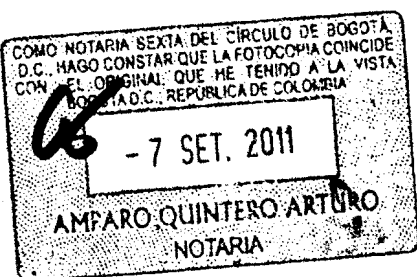
AMPARO,QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIUS SEPT
DE BOO

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA
POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO
DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A
CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



1354

서울특별시 강남구 역삼동 824-21

상경빌딩 12층

[별지 제41호서식]

공증
인가

법률사무소 앤에스

(전화) 02-556-3387

(팩스) 02-556-3693

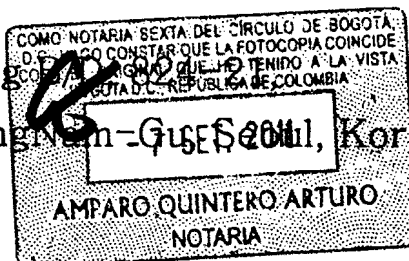
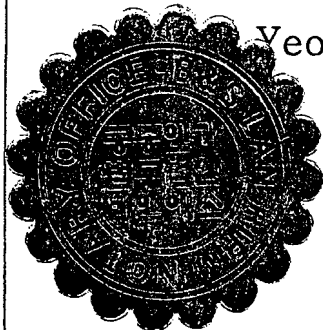
Registered No. 2011 - 511

NOTARIAL CERTIFICATE

B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

12F Sang Koun

Yeoksam 1-dong, Gangnam-Gu, Seoul, Korea



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LG LIFE SCIENCES LTD.

domiciliado (s) LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul
en/of 110-062, Republic of Korea

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

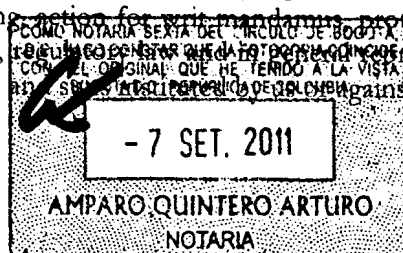
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

REPRESENTATION

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, ~~as our representative in all matters relating to~~ represent us in any actions ~~and processes that may be brought against us.~~



The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this April 14, 2011

En/in Seoul, Korea

Por/by President : Il Jae Jung

Firma/Signature Il Jae Jung

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____,
que la dirección de dicha compañía es _____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

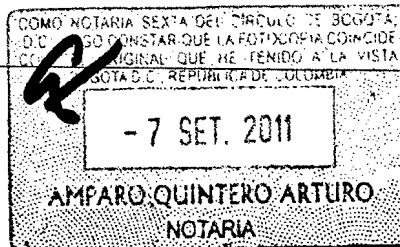
NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
President _____
of the company
LG LIFE SCIENCES LTD.
a company currently existing and organized under the laws of _____
that the address is
LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul
110-062, Republic of Korea
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____



서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층
[별지 제43호서식]

공증
인가 **법무법인 비앤에스**

(전화) 02-556-3387
(팩스) 02-556-3693

등부 2011년 제 511호

Registered No. 2011-511

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위 임 장-----에
기재된 주식회사 엘지생명과학-----
대표이사 정 일 재-----

Lee Kyu Hyung-----

attorney-in-fact of
LG LIFE SCIENCES LTD.-----
Il Jae Jung/PRESIDENT-----

의 대리인 이 규 형-----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이
서명날인한 것임을 확인하였다.

appeared before me and admitted
said principal's subscription to
the attached -----
REPRESENTACION-----

2011년 06월 23일
이 사무소에서 위 인증한다.

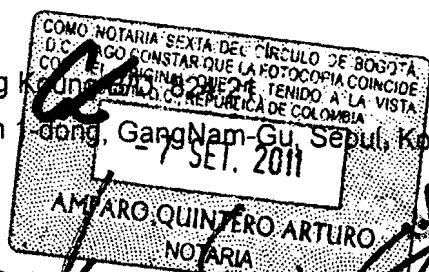
This is hereby attested on this
23rd day of Jun. 2011 at this office.

공증
인가 **법무법인 비앤에스**
서울중앙지방검찰청

B & S LAW & NOTARY OFFICE Inc.
Seoul Central District Prosecutors' Office

서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층

12F Sang Kyung Building
Yeoksam-dong, GangNam-Gu, Seoul, Korea



공증인 공증담당변호사
백 수 회



Signature of the Notary Public
Baek Soo Hoi

본 사무소는 법률 제32호에 의거하여
2009년 11월 27일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
27, Nov. 2009 Under Law No.32.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Baek Soo Hoi

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/ stamp of B and S LAW and NOTARY OFFICE Inc.

Certified

5. at Seoul

6. 27/06/2011

7. by The Ministry of Justice

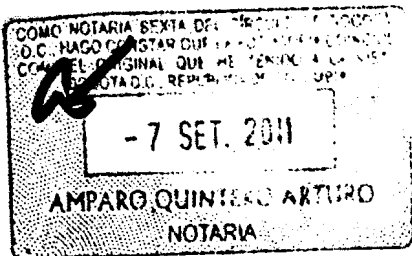
8. No. 11-03-0020153

9. Seal/ stamp

10. Signature

Jun Duk Jin

Jun Duk Jin



서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층
[별지 제41호서식]

공증
인가

법

서

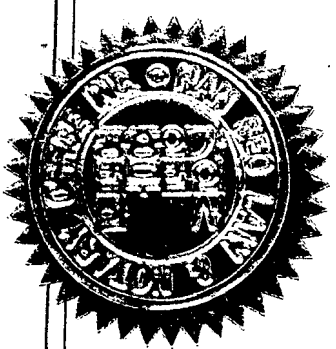
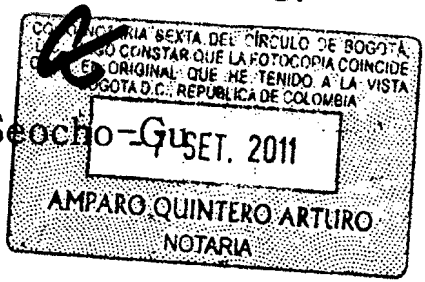
(전화) 02-588-0250
(팩스) 02-588-0280

Registered No. 2011 - 79

NOTARIAL CERTIFICATE

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

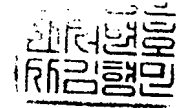
1572-18 Seocho-Dong, Seocho-Gu
Seoul, Korea



한국아이비에스빌딩

CERTIFICATE OF BUSINESS REGISTRATION
(Juridical person)

Registration Number: 107-86-21066

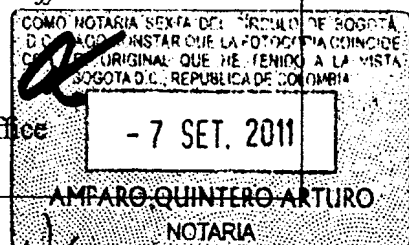


1. Name of Business: LG LIFE SCIENCES LTD.
2. Name of Representative: Il Jae JUNG
3. Starting Date of Biz.: August 1, 2002
4. I. D. Number: 110111-2581183
5. Place of Business: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul, Republic of Korea
6. Place of Head Office: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul, Republic of Korea
7. Kind of Business: Business: Manufacturing
 Kind: Medicines, Farming drugs
8. Issuing Purpose: Amendment

Dated March 31, 2011

/S/ Official Seal Affixed

Head Officer
Jongno Tax Office



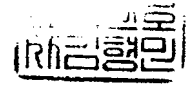
TRANSLATED BY: Lee, Kyu hyung

사업자등록증

(법인사업자)

등록번호 : 107-86-21066

법인명(단체명) : (주) 엘지생명과학



대표자 : 정일재

개업년월일 : 2002년 08월 01일 법인등록번호 : 110111-2581183

사업장소재지 : 서울특별시 종로구 신문로2가 92

본점소재지 : 서울특별시 종로구 신문로2가 92

사업의종류 : ☒ 제조
 ☐ 도매

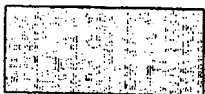
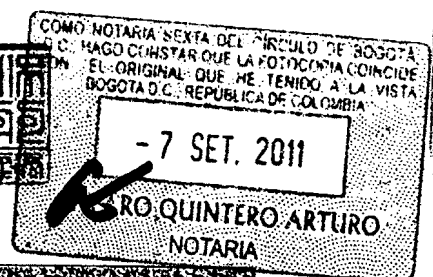
☒ 의약품
 ☐ 농약

교부사유 : 정정

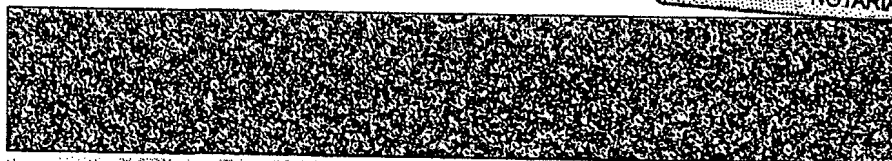
사업자단위과세 적용사업자 여부: 여(☒) 부()

2011년 03월 31일

종로세무서장



국세청



서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층
[별지 제45호서식]

공증
인가
법무법인 한서

(전화) 02-588-0250
(팩스) 02-588-0280

위 번역문은 원문과 상위없음을 서약
합니다.

I swear that the attached translation is
true to the original.

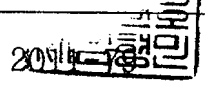
2011년 08월 23일

23, Aug. 2011

서약인 **이 규형** 

Signature **Lee, Kyuhung**

등부 2011년 제 79호

Registered No. 

인 증

Notarial Certificate

위 이규형-----은
본 공증인의 면전에서 위 번역문이 원
문과 상위없음을 확인하고 서명 --
하였다.

LEE, KYU HYUNG----- personally
appeared before me, confirmed that
the attached translation is true to the
original and subscribed his(her) name.

2011년 08월 23일
이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this
23rd day of Aug. 2011 at this office.

공증
인가 **법무법인 한서**

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

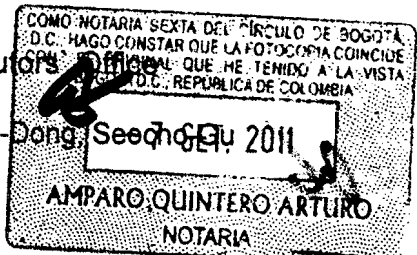
서울중앙지방검찰청

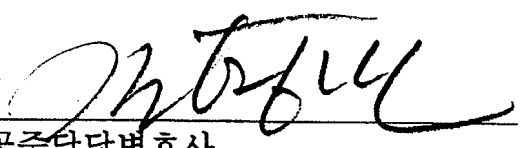
Seoul Central

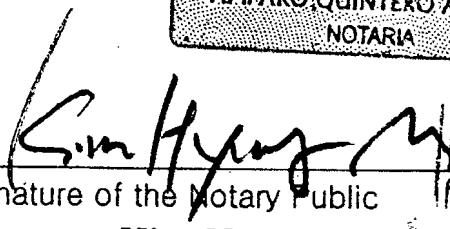
District Prosecutors Office

서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층

1572-18 Seocho-Dong
Seoul, Korea







공증담당변호사

Signature of the Notary Public

김 형 민

Kim Hyung Min

본 사무소는 법률 제6207호에 의거하여
2003년 06월 05일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
5, Jun. 2003 Under Law No.6207.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Kim Hyung Min

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of HAN SEO LAW AND NOTARY OFFICE INC

Certified

5. at Seoul

6. 24/08/2011

7. by The Ministry of Justice

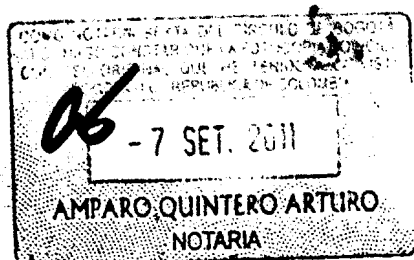
8. No. 11-03-0027093

9. Seal/ stamp

10. Signature

Jun Duk Jin

Jun Duk Jin



02-556- 3387

02-556- 3693

Registrado No. 2011 - 511

CERTIFICADO NOTARIAL

Aparece sello

B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

12F Sang Koungh B/D, 824- 21,

Yeoksam 1-dong, GangNam-Gu, Seúl Corea

Aparece Documento de Representación de LG LIFE SCIENCES LTD con domicilio en LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno- gu, Seúl 110- 062, República de Corea; dado y firmado el 14 de abril, 2011 en Seúl, Corea por Presidente: Il Jae Jung (aparece firma)

Aparece Documento de Certificación Notarial (Sociedad) de LG LIFE SCIENCES LTD con dirección en LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno- gu, Seúl 110- 062, República de Corea

Registro No. 2011-511

CERTIFICADO NOTARIAL

Lee Kyu Hyung

Abogado apoderado de LG LIFE SCIENCES LTD. Il Jae Jung/ PRESIDENTE compareció ante mí y admitió dicha inscripción principal para la REPRESENTACIÓN adjunta

Por la presente doy fe el día 23 de junio 2011 en esta oficina.

B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

Oficina del Procurador del Distrito

Central de Seúl

12F Sang Koungh B/D, 824- 21,

Yeoksam 1-dong, GangNam-Gu, Seúl Corea

(Aparece firma)

Firma del Notario Público

Baek Soo Hoi

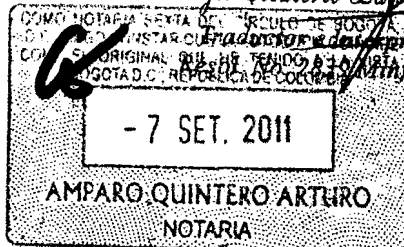
Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro de Justicia, la República de Corea para actuar como Notario Público desde el 27 de noviembre, 2009 de conformidad con la Ley No. 32

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: República de Corea
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Baek Soo Hoi
4. actuando en calidad de Notario Público
5. lleva el sello/timbre de B and S LAW & NOTARY OFFICE Inc.
6. el 27/06/ 2011
7. en Seúl
8. por El Ministerio de Justicia
9. No. 11-03- 0020153
10. Sello/timbre
11. Firma
12. (Aparece sello del Ministerio de Justicia República de Corea)
13. (Aparece firma)
14. Jun Duk Jin

CERTIFICA



Sergio Eleuterio Lafont Mendoza

Traductor de Idiomas Oficial

Ministerio de Justicia 1991

Registro No. 2011-79

Aparece sello

CERTIFICADO NOTARIAL
HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.
 1572- 18- Seocho- Dong, Seocho -Gu
 Seúl, Corea

CERTIFICADO DE REGISTRO DE NEGOCIO
(Persona Jurídica)

Número de Registro: 107-86- 21066

1. Nombre de Negocio: LG LIFE SCIENCES LID.
2. Nombre del Representante: Il Jae JUNG
3. Fecha de Inicio del Negocio: 1 de agosto, 2002
4. Número I.D.: 110111- 2581183
5. Domicilio Comercial: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl, República de Corea
6. Domicilio de Oficina Principal: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl, República de Corea
7. Clase del Negocio: Negocio: Fabricación
Clase: Medicinas, Fármacos agrícolas
8. Propósito de la Emisión: Modificación

Fechado 31 de marzo, 2011

/S/ Fijado Sello Oficial

Funcionario Principal

Oficina de Impuestos de Jongno

TRADUCIDO POR: Lee Kyu hyung (aparecen caracteres)

Yo juro que la traducción adjunta es fiel a la original
 23 de agosto, 2011

Firma Lee Kyu hyung

Registro No. 2011-79

Certificado Notarial

LEE KYU HYUNG ----- quien personalmente compareció ante mí, confirmó que la traducción adjunta es fiel a la original y suscribió su nombre

Por la presente doy fe el día 23 de agosto, 2011 en esta ciudad de Bogotá, D.C., República de Colombia

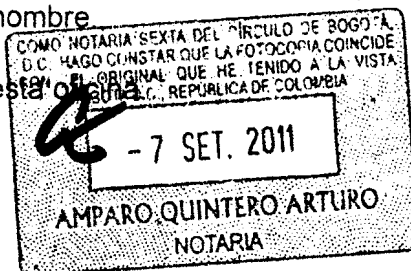
HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

Oficina del Procurador del Distrito

Central de Seúl

1572- 18- Seocho- Dong, Seocho -Gu

Seúl, Corea



Tergio Eleuterio Laforgo Mendoza
 Traductor e Interprete Oficial
 Resol. No. 2839/Minjusticia 1991

(Aparece firma)
Firma del Notario Público

Kim Hyung Min

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro de Justicia, la República de Corea, para actuar como Notario Público desde el 5 de junio, 2003, de conformidad con la Ley No. 6201.

APOSTILLA	
(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)	
1.	País: República de Corea
Este documento público	
2.	ha sido firmado por Kin Hyung Min
3.	actuando en calidad de Notario Público
lleva el sello/timbre de HAN SEO LAW AND NOTARY OFFICE INC.	
CERTIFICA	
4.	en Seúl
6.	el 24/08/2011
7.	por el Ministro de Justicia
8.	No. 11- 03- 0027093
9.	Sello/timbre
10.	Firma
(Aparece sello)	
(aparece firma)	
Ministerio de Justicia	
República de Corea)	
Jun Duk Jin	

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 SET - 6 A 11:42
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

092447
Kato
COM. 11-03-0027093
NOT. 11-03-0027093
BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 7 SET. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

REP. NOTARIA SEXTA
D.C. BOGOTÁ
11-03-0027093

Sergio Eleuterio Lopera Mendoza
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2836 Minjusticia 1991



OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por la Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA. -----

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 11621 del 22 de diciembre año 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 del 30 de diciembre de 2010
\$ 44.000 ----- IVA : \$ 20.688 -----

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : 7-700142 285763, 7-700142 285756.

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

CC.# S/650001

Representante Legal **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIO SEXTO (6º) DE BOGOTA D.C.

Digitó	Mile Atesta/ año 2011/ PODER / 4985
Revisó	2
Identificó	
Cerro	7.9



ES FIEL Y TERCERA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 4623 DE FECHA 07 DE SEPTIEMBRE DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 13 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

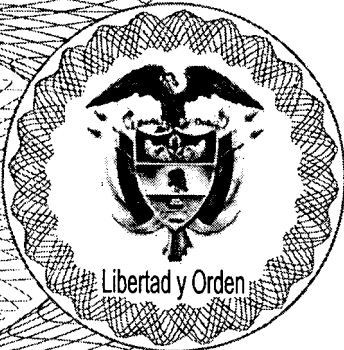
BOGOTA, D.C. MARZO 15 DE 2012

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA SEXTA (E). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.



14 20

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **CALADO NOGUERA EDUARDO**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **3/21/2012 11:22:28 AM**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMDV112228862**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **12-03-0009065**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **3**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100125178500952

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

서울특별시 서초구 서초동 1572-18

한국아이미에스빌딩 5층

[별지 제41호서식]

공중
인가

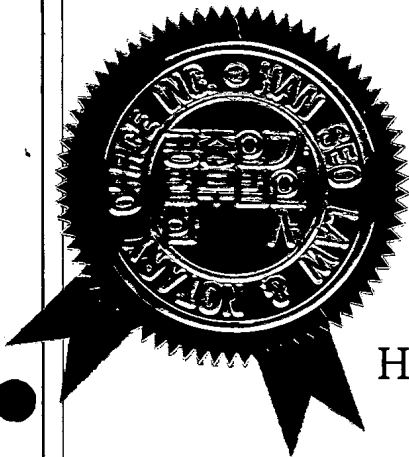
법률사무소

(전화) 02-588-0250

(팩스) 02-588-0280

Registered No. 2012 - 58

NOTARIAL CERTIFICATE



HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

1572-18 Seocho-Dong, Seocho-Gu

Seoul, Korea

210mm X 297mm
보존용지(1종) 70g/m²

21 22

374

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 8 – COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1- SONG, Jeong Uk 2- KIM, Geun Tae

3- CHOI, Sung Pil 4- JUNG, Cheol Kyu

5- PARK, Deok Seong 6- CHOI, Eun Sil

7- KIM, Tae Hun 8- PARK, Hyun Jung

9- PARK, Wan Su 10- PARK, Heui Sul

11- KOO, Ki Chul 12- ARTEMOV, Vasily

domiciliado(s) en

R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, Republica de Korea

(la dirección de todos los inventores es la misma)

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

COMPUESTOS EFECTIVOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE XANTINA OXIDASA, MÉTODO PARA PREPARAR LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

LG LIFE SCIENCES LTD

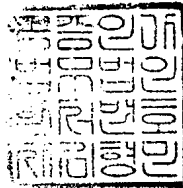
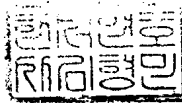
estituida y existente de conformidad con las leyes de

La República de Korea

domiciliada en

LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062, Republica de Korea.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.



ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1- SONG, Jeong Uk 2- KIM, Geun Tae

3- CHOI, Sung Pil 4- JUNG, Cheol Kyu

5- PARK, Deok Seong 6- CHOI, Eun Sil

7- KIM, Tae Hun 8- PARK, Hyun Jung

9- PARK, Wan Su 10- PARK, Heui Sul

11- KOO, Ki Chul 12- ARTEMOV, Vasily

of

R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, Republic of Korea

(Note: The addresses of all the inventors are the same)

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

NOVEL COMPOUNDS EFFECTIVE AS XANTHINE OXIDASE INHIBITORS, METHOD FOR PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of LG LIFE SCIENCES LTD.

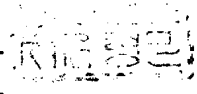
a corporation constituted and existing in conformity with the laws of Republic of Korea.

domiciled in Seoul, Korea

LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062, Republic of Korea.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea



por/by SONG, Jeong Uk

Firma/Signature Song Jeong Uk

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by KIM, Geun Tae

Firma/Signature Geun Tae Kim

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by CHOI, Sung Pil

Firma/Signature Sung Pil Choi

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by JUNG, Cheol Kyu

Firma/Signature Cheol-Kyu Jung

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by PARK, Deok Seong

Firma/Signature Deok Seong Park

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea



por/by CHOI, Eun Sil

Firma/Signature Eunsil Choi

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by KIM, Tae Hun

Firma/Signature Tae Hun Kim

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by PARK, Hyun Jung

Firma/Signature Hyun Jung Park

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by PARK, Wan Su

Firma/Signature Wan Su Park

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

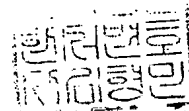
por/by PARK, Heui Sul

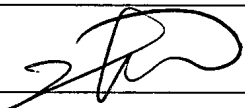
Firma/Signature Heuisul Park

28 25

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by KOO, Ki Chul



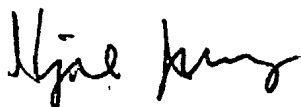
Firma/Signature  Ki Chul Koo

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 26, 2012
en/in Daejeon, Korea

por/by ARTEMOV, Vasily

Firma/Signature Vasily Artemov

Assignee:



President: Il Jae Jung
LG LIFE SCIENCES LTD.

25 26

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

1- SONG, Jeong Uk 2- KIM, Geun Tae

3- CHOI, Sung Pil 4- JUNG, Cheol Kyu

5- PARK, Deok Seong 6- CHOI, Eun Sil

7- KIM, Tae Hun 8- PARK, Hyun Jung

9- PARK, Wan Su 10- PARK, Heui Sul

11- KOO, Ki Chul 12- ARTEMOV, Vasily

To me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country:
This public document
- 2. has been signed by
- 3. acting in the capacity of
- 4. bears the seal/stamp of

Certified

- 5. at 6. the
- 7. by
- 8. No.
- 9. Seal/stamp 10. Signature

.....

등부 2012년 제 58호

Registered No. 2012-58

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 양도증-----에
기재된 주식회사 엘지생명과학
대표이사 정일재-----

의 대리인 이규형-----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이 ---
서명 - 한 것임을 확인하였다.

LEE, KYU HYUNG-----

attorney-in-fact of
LG LIFE SCIENCES LTD.
IL JAE JUNG / President-----

appeared before me and admitted
said principal`s subscription to
the attached ASSIGNMENT-----

2012년 03월 05일
이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this
5th day of Mar. 2012 at this office.

공증
인가
법무법인 한서

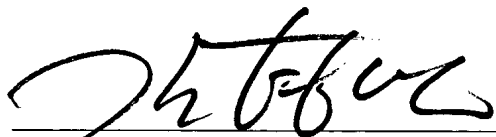
HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

서울중앙지방검찰청

Seoul Central
District Prosecutor's Office

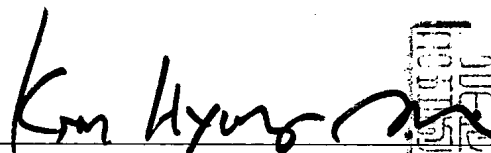
서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층

1572-18 Seocho-Dong, Seocho-Gu
Seoul, Korea



공증담당변호사
김 형 민

본 사무소는 법률 제6207호에 의거하여
2003년 06월 05일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.


Signature of the Notary Public
Kim Hyung Min

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
5, Jun. 2003 Under Law No.6207.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea
This public document
2. has been signed by Kim Hyung Min
3. acting in the capacity of Notary Public
4. bears the seal/stamp of HAN SEO LAW AND NOTARY OFFICE INC

Certified

5. at Seoul 6. 06/03/2012
7. by The Ministry of Justice
8. No. 12-03-0009065
9. Seal/ stamp



10. Signature
Jun Duk Jin
Jun Duk Jin

TRADUCCIÓN OFICIAL 117/2012 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS, AUTENTICACIONES Y APOSTILLA QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL 1. SONG, JEONG UK, 2, KIM, GEUN TAE, 3-CHOI, SUNG PIL, 4- JUNG, CHEOL KYU, 5- PARK, DEOK SEONG, 6-CHOI, EUN SIL, 7-KIM, TAE HUN, 8-PARK, HYUN JUNG, 9-PARK, WAN SU, 10-PARK, HEUI SUL, 11-KOO, KI CHUL Y 12-ARTEMOV, VASILY DOMICILIADOS EN R&D PARK, LG LIFE SCIENCES LTD., 104-1, MOONGI-DONG, YUSEONG-GU, DAEJON 305-380, REPÚBLICA DE COREA, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **COMPUESTOS EFECTIVOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE XANTINA OXIDASA, MÉTODO PARA PREPARAR LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS,** DECLARAMOS ASI MISMO QUE CEDEMOS Y TRANSFERIMOS SIN LIMITACIÓN A FAVOR DE LA SOCIEDAD **LG LIFE SCIENCES LTD** SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE LA REPUBLICA DE COREA, DOMICILIADA EN **LG GWANGHWAMUN BLDG. 92, SINMUNNO 2-GA, JONGNO-GU, SEUL 110-062, REPUBLICA DE COREA,** TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION.

DADO Y FIRMADO HOY 26 DE ENERO DE 2012 EN DAEJEON, COREA
POR TODOS LOS INVENTORES ARRIBA MENCIONADOS.

CESIONARIO: PRESIDENTE: IL JAE JUNG

LG LIFE SCIENCES LTD.

REGISTRADO CON NÚMERO 2012-58

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLÉS
Res. 541. Febrero de 1976

LEE, KYU HYUNG, apoderado de LG LIFE SCIENCES LTD,
IL, JAE JUNG, PRESIDENTE compareció ante mi y admitió la
firma por dicho principal en la cesión adjunta.

Por la presente se certifica hoy 5 de marzo de 2012 en esta
oficina.

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

OFICINA DEL FISCAL DEL DISTRITO DE SEUL CENTRAL

1572-18 SEOCHO-DONG, SEOCHO-GU. SEUL, COREA

FIRMA DEL NOTARIO PÚBLICO. KIM HYUNG MIN

ESTA OFICINA HA SIDO AUTORIZADA POR EL MINISTRO DE JUSTICIA
DE LA REPÚBLICA DE COREA PARA ACTUAR COMO NOTARÍA PÚBLICA A
PARTIR DEL 5 DE JUNIO DE 2003, DE ACUERDO CON LEY 6207.

APOSTILLE

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: REPUBLICA DE COREA

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR KIM HYUNG MIN

3. QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE LA OFICINA DE ABOGADOS Y

NOTARIA PÚBLICA HAN SEO LAW INC.

CERTIFICADO

5. EN SEUL

6. FECHA: 6 DE MARZO DE 2012

7. POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA

Eduardo Calado
Eduardo Calado Roguen
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLIS
Res. 541. Febrero de 1971

8. No. 12-03-0009065

9. SELLO/ESTAMPILLA: MINISTERIO DE JUSTICIA, REPÚBLICA DE COREA.

10. FIRMA: JUN DUK JIN

COLO-13548-841-009-7

2 HORAS. 428 PALABRAS

ECN\ECN\ID-213290\WPC13548

Bogotá, 20 de marzo de 2012.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Nájera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLÉS
Dec. 541. Febrero de 1976

(51) International Patent Classification:
C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/KR2010/006760

(22) International Filing Date:
4 October 2010 (04.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2009-0095363 7 October 2009 (07.10.2009) KR

(71) Applicant (for all designated States except US): LG LIFE SCIENCES LTD. [KR/KR]; East Tower, LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SONG, Jeong Uk [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KIM, Geun Tae [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Sung Pil [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). JUNG, Cheol Kyu [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Deok Seong [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Eun Sil [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sci-

ences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KIM, Tae Hun [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Hyun Jung [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Wan Su [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Heui Sul [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KOO, Ki Chul [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). ARTEMOV, Vasily [RU/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR).

(74) Agent: CHOI, Kyu Pal; Halla Classic Building 4F., 824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-080 (KR).

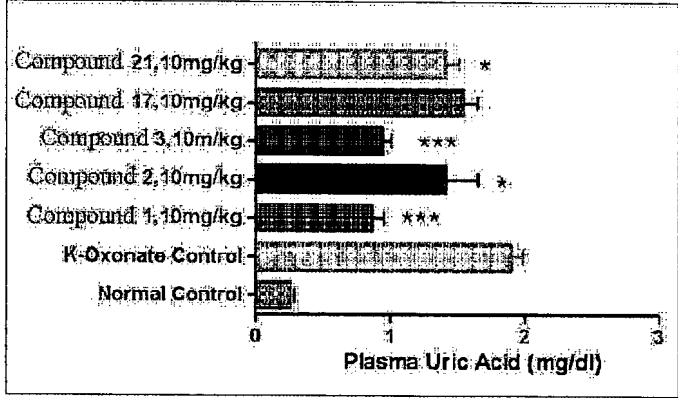
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS EFFECTIVE AS XANTHINE OXIDASE INHIBITORS, METHOD FOR PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds which are effective as an inhibitor for xanthine oxidase, a process for preparing the same, and a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the same.

WO 2011/043568 A3

WO 2011/043568 A3

ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

(88) Date of publication of the international search report:
29 September 2011

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2011 (14.04.2011)

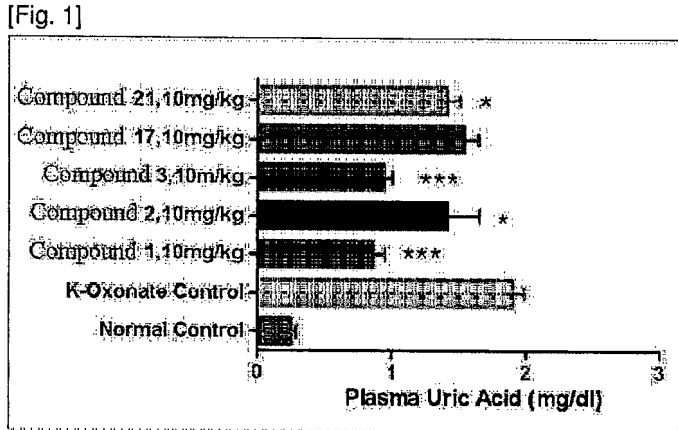
(10) International Publication Number
WO 2011/043568 A2

- (51) International Patent Classification:
C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/KR2010/006760
- (22) International Filing Date:
4 October 2010 (04.10.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10-2009-0095363 7 October 2009 (07.10.2009) KR
- (71) Applicant (for all designated States except US): LG LIFE SCIENCES LTD. [KR/KR]; East Tower, LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010 (KR).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SONG, Jeong Uk [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KIM, Geun Tae [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Sung Pil [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). JUNG, Cheol Kyu [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Deok Seong [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Eun Sil [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sci-

- ences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KIM, Tae Hun [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Hyun Jung [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Wan Su [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). PARK, Heui Sul [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KOO, Ki Chul [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). ARTEMOV, Vasily [RU/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR).
- (74) Agent: CHOI, Kyu Pal; Halla Classic Building 4F., 824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-080 (KR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS EFFECTIVE AS XANTHINE OXIDASE INHIBITORS, METHOD FOR PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME



(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds which are effective as an inhibitor for xanthine oxidase, a process for preparing the same, and a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the same.

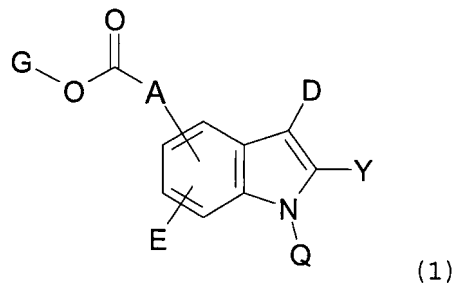
WO 2011/043568 A2

WO 2011/043568 A2

ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Published:** — *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO INHIBIDORES DE LA XANTINA-
OXIDASA, MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula (1):



en la cual:

A, D, E, G, Y y Q son tales como se los define a continuación y que son eficaces como un inhibidor para xantina-oxidasa, a un proceso para preparar los mismos y a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos.

La xantina-oxidasa se conoce como una enzima que convierte la hipozantina en xantina y que además convierte la zantina formada de esta manera en ácido úrico. A pesar de que la mayoría de los mamíferos tienen uricasa, los seres humanos y los chimpancés no, por lo cual se sabe que

el ácido úrico es el producto final del metabolismo de la purina (S. P. Bruce, Ann. Pharm., 2006, 40, 2187~2194). La elevación sostenida de la concentración sanguínea de ácido úrico causa diversas enfermedades, incluida representativamente la gota.

Conforme se ha descripto anteriormente, la gota es producto de un nivel elevado de ácido úrico en el organismo, indicativo de una condición en la que los cristales de ácido úrico acumulados en el cartílago, ligamento y tejido circundante inducen una inflamación severa y dolor. La gota es una clase de enfermedad articular inflamatoria y su índice de incidencia se ha incrementado en forma sostenida durante los últimos 40 años (N. L. Edwards, *Arthritis & Rheumatism*, 2008, 58, 2587~2590).

Desde mediados de los años sesenta hasta mediados de los años noventa, hubo un aumento sensible de los pacientes occidentales que sufren de gota -de alrededor de 200~300%, principalmente en los hombres. La mayor incidencia de pacientes con gota puede encontrar sus orígenes en la obesidad, envejecimiento, declinación de la función renal, hipertensión, etc. La tasa de incidencia de la gota parece ser de un nivel de aproximadamente 1,4/1000 personas, pero también depende del nivel de ácido úrico. Es decir, si bien el índice de incidencia de gota es del 0,5% en un grupo de pacientes con un nivel de ácido úrico en sangre de 7,0

mg/dl o más, el índice de incidencia de gota es del 5,5% en un grupo de pacientes con un nivel de ácido úrico de 9,0 mg/dl o más (G. Nuki, *Medicine*, 2006, 34, 417~423). Considerando el índice de incidencia como se describió antes, se ha hallado que el nivel de ácido úrico en sangre es un factor importante causante de la gota. Además, los hábitos dietarios, el alcohol, los lípidos y la obesidad pueden servir como factores importantes inductores de la gota. En los últimos tiempos, muchos investigadores han estudiado en profundidad la correlación de ácido úrico con insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, nefropatías y enfermedades cardiovasculares, y se ha incrementado la importancia del control de ácido úrico (D. I. Feig y colaboradores, *N. Eng. J. Med*, 2008, 23, 1811~1821). Además, como inhibidor de la xantina-oxidasa, se sabe que el alopurinol tiene un efecto sobre la colitis ulcerante (*Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14, 1159~1162; WO 2007/043457).

El alopurinol fue el único fármaco existente para el tratamiento de la gota durante 40 años, hasta que se aprobó el febuxostat como artrífugo en los Estados Unidos en 2009 (Brain Tomlinson, *Current Opin. Invest. Drugs*, 2005, 6, 1168~1178). Se sabe que el alopurinol es un inhibidor no específico para diversas enzimas que participan en el metabolismo de la purina y pirimidina y tiene un K_i de 700

nM para la xantina-oxidasa (Y.Takano y colaboradores, *Life Sciences*, 2005, 76, 1835~1847). El alopurinol se oxida de inmediato en oxipurinol, mediante la xantina-oxidasa, y se sabe que su metabolito actúa como potente inhibidor para la xantina-oxidasa.

Sin embargo, se sabe que el alopurinol causa efectos colaterales gastrointestinales y erupción cutánea y que el cumplimiento con el tratamiento es malo en caso de la administración a largo plazo. Especialmente entre los pacientes que reciben alopurinol, se ha reportado el efecto colateral de Stevens-Johnson, con una baja incidencia, pero es impredecible y letal (Felix Arellano y colaboradores, *Ann. Pharm.*, 1993, 27, 337~43). Se sabe que este efecto colateral acompaña la necrocitosis en la piel y en la mucosa bucal y como resultado, sin el tratamiento adecuado, alrededor del 25% de los pacientes puede morir.

De este modo, para desarrollar nuevos inhibidores de la xantina-oxidasa, se han llevado a cabo diversas investigaciones que derivaron en numerosas publicaciones de patente (por ejemplo, los documentos de patente con los siguientes números: WO 1992/009279, WO 1998/018765, WO 2007/004688, WO 2007/043457, WO 2008/126770, WO 2008/126898, WO 2008/126899).

Entre ellas, la WO 1998/018765 describe el efecto inhibidor de los pirazoles y derivados de fenilo contra la

xantina-oxidasa, y el documento de patente con el número WO 2008/126898 ha dado a conocer que los compuestos de indol exhiben un efecto inhibitorio contra la xantina-oxidasa.

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos de la fórmula (1), que exhiban un efecto inhibitorio excelente contra la xantina-oxidasa.

Otro objeto de la presente invención reside en proporcionar un proceso novedoso para la preparación de los compuestos de la fórmula (1).

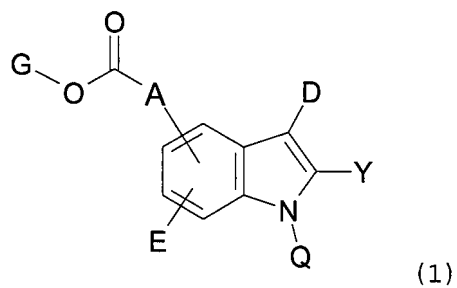
Otro objeto más de la presente invención reside en proveer una composición farmacéutica para la inhibición de xantina-oxidasa, que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (1) como un ingrediente activo.

Otro objeto más todavía de la presente invención es el de proveer un método para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades asociadas con la xantina-oxidasa, tales como hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, nefropatía, inflamación y enfermedad articular y enfermedad intestinal inflamatoria, que comprende el uso de los compuestos de la fórmula (1) como un ingrediente activo.

Para solucionar el problema técnico antes citado, la

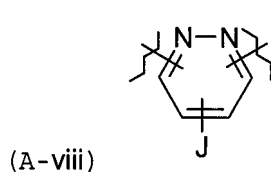
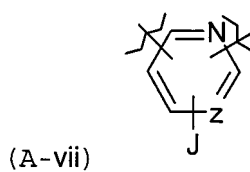
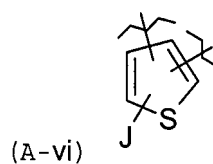
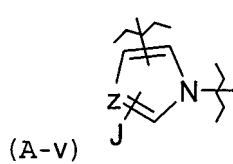
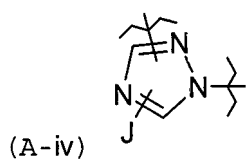
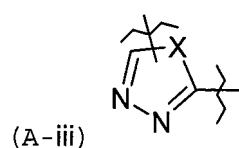
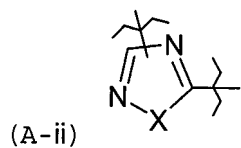
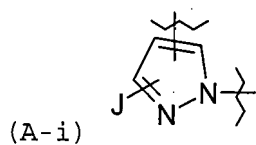
6

presente invención provee los compuestos de la siguiente fórmula (1):



en la fórmula (1) anterior,

A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii y A-viii:



en los cuales

J representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido con halógeno, con preferencia alquilo C_1-C_4 ,

X representa O o S,

Z representa C o N,

E representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido o alcoxi C_1-C_6 sustituido o insustituido,

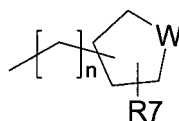
D representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, halógeno-alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido, $-CHO$, o $-CH=N-OH$,

Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i, Q-ii y Q-iii-1 a Q-iii-9:

(Q-i) hidrógeno;

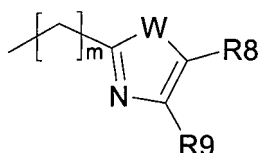
(Q-ii) alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica;

(Q-iii-1)



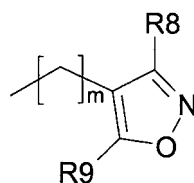
(donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o insustituido, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-2)



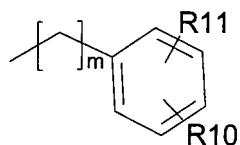
(donde W representa O o S, R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-3)



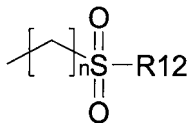
(donde R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-4)



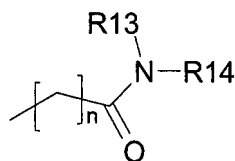
(donde R10 y R11, cada uno de ellos, representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-5)



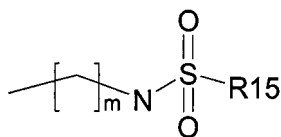
(donde R12 representa alquilo inferior sustituido o insustituido o un grupo aromático, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-6)



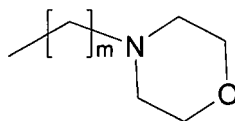
(donde R13 y R14, cada uno de ellos, representa alquilo inferior sustituido o insustituido o, junto con el grupo N al cual están unidos, pueden formar un heterociclo de 3 a 7 miembros, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-7)

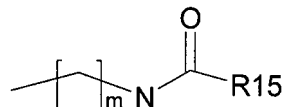


(donde R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-8)



(donde m denota un número entero de 1~3);
(Q-iii-9)



(donde R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

Y representa hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica, alcoxi C₁-C₆ sustituido o insustituido, o un grupo aromático o heteroaromático sustituido o insustituido y

G representa hidrógeno o representa alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica.

En adelante, a menos que se restrinja específicamente, los compuestos de la fórmula (1) como un ingrediente activo del agente terapéutico incluyen todas sus sales farmacéuticamente aceptables e isómeros, y deben considerarse comprendidos en el alcance de la presente invención. Sólo por la practicidad de la explicación, en la presente memoria descriptiva se los denomina simplemente 'compuestos de la fórmula (1)'.

Los compuestos anteriores de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención tienen una estructura

química bastante diferente de los inhibidores anteriormente conocidos de la xantina-oxidasa. Tal como se muestra en los siguientes experimentos, denotan un excelente efecto inhibitorio contra la xantina-oxidasa asociada con la gota. Así, se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con la xantina-oxidasa, tales como, por ejemplo, hiperuricemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, nefropatía, inflamación, enfermedad articular, etc.

Los términos usados en la presente se explicarán brevemente a continuación.

Si no hay mención especial en la presente memoria descriptiva, el término "sustituido o insustituido" se refiere tanto a los casos de sustitución como a los de insustitución. En el caso de ser "sustituido", el radical puede estar sustituido en forma individual e independiente por uno o más grupos seleccionados entre: alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, nitro y sus derivados protectores. Si fuera apropiado, estos grupos pueden sustituirse aún más.

Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a la sal que se forma de un compuesto, que no produce una irritación seria

al organismo al que se administra el compuesto, ni daña las actividades y propiedades biológicas del compuesto. Dicha "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de adición ácida no tóxica, que contiene un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; una sal con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o una sal con ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc. Los compuestos de la fórmula (1) también pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; una sal con aminoácidos, tales como lisina, arginina, guanidina, etc.; o una sal orgánica con diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. Los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención pueden convertirse en sus sales de

acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales.

Tal como se utiliza en la presente, "isómero" se refiere a los que tienen la misma fórmula química o molecular que los compuestos de la fórmula (1) —aunque ópticamente o estéricamente diferente— o las sales de los mismos. Los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención pueden tener una estructura de oxima y de este modo pueden presentarse en forma de isómeros geométricos, *trans* y *cis*. Todos los isómeros, sus sales y sus mezclas (incluida la mezcla racémica) también están cubiertos por la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente, "aromático" se refiere a un grupo arilo carbocíclico (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.) que tiene un sistema electrónico p covalente y al menos un anillo. Este término también incluye grupos monocíclicos o policíclico fusionados con un anillo (es decir, anillos que comparten los pares de carbonos adyacentes).

Tal como se utiliza en la presente, "heteroaromático" significa un grupo arilo heterocíclico, que tiene un sistema electrónico p covalente y al menos un anillo. Incluye, aunque en forma no taxativa, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, etc.

Tal como se utiliza en la presente, "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarbano alifático. El grupo alquilo puede ser "un alquil saturado", que no contenga una parte de alqueno o alquino en absoluto o "un alquilo insaturado", que contenga al menos una parte alqueno o alquino. El término "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos una unión doble carbono-carbono, y "alquino" se refiere a un grupo que tiene al menos una unión triple carbono-carbono. Independientemente de que esté saturado o insaturado, el grupo alquilo puede ser ramificado, lineal o cíclico.

Salvo que se indique de otro modo, el grupo alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono, y el grupo alquilo inferior puede contener de 1 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos típicos de los mismos pueden citarse los siguientes: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo, butinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido. En caso de estar "sustituido" el radical puede estar sustituido individualmente e independientemente por uno o more grupos seleccionados entre cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercapto, alquiltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, nitro y sus derivados protectores.

Tal como se utiliza en la presente, "heterociclo" se refiere a un en el cual el átomo de carbono del anillo se reemplaza por oxígeno, nitrógeno, azufre, etc. Opcionalmente puede incluir una unión doble. Los ejemplos típicos de los mismos pueden incluir, aunque en forma no taxativa pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, etc.

Tal como se utiliza en la presente, "halógeno (o halo)" significa F (o -F), Cl (o -Cl), Br (o -Br) y I (o -I).

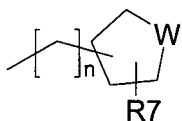
Otros términos incluidos en la presente memoria descriptiva pueden interpretarse con el significado que les asigna convencionalmente un experto idóneo.

Los compuestos preferidos entre los compuestos de la fórmula (1) anterior son aquellos en los cuales Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i a Q-iii-8:

(Q-i) hidrógeno;

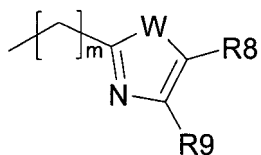
(Q-ii) alquilo C_1-C_8 que está sustituido o insustituido por un grupo seleccionado entre halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_7 y $O-R_6$, donde R_6 representa alquilo C_1-C_7 ;

(Q-iii-1)



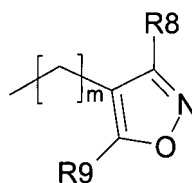
(donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o insustituido, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-2)



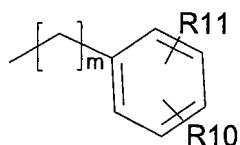
(donde W representa O o S, R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-3)



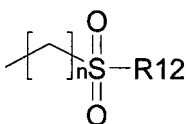
(donde R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-4)



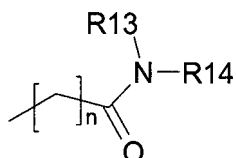
(donde R10 y R11, cada uno de ellos, representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-5)



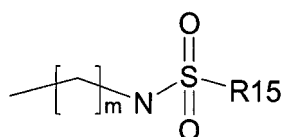
(donde R12 representa alquilo inferior sustituido o insustituido o un grupo aromático, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-6)



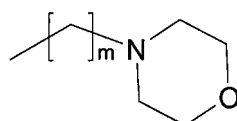
(donde R13 y R14, cada uno de ellos, representa alquilo inferior sustituido o insustituido o, junto con el grupo N al cual están unidos, pueden formar un heterociclo de 3 a 7 miembros, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-7)



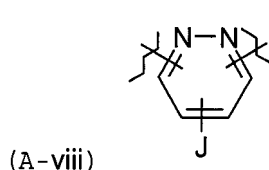
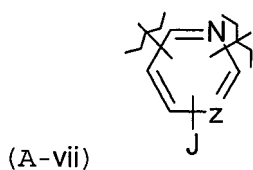
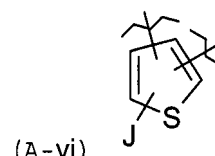
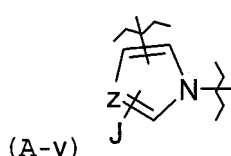
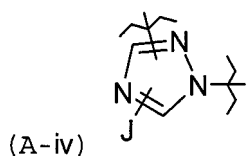
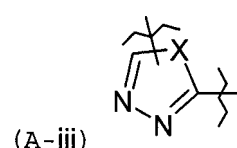
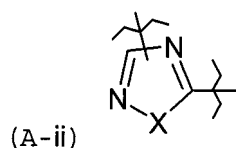
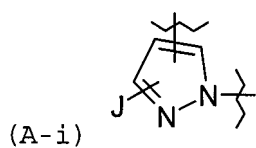
(donde R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-8)



(donde m denota un número entero de 1~3).

También se prefieren los compuestos en los que A se selecciona entre los siguientes sustituyentes; A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii y A-viii:



53
52

en los cuales

J representa alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido con halógeno,

X representa O o S y

Z representa C o N.

En los compuestos preferidos de la fórmula (I), E representa hidrógeno, halógeno, ciano o nitro.

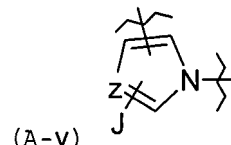
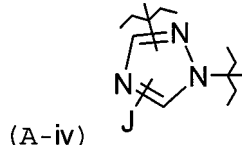
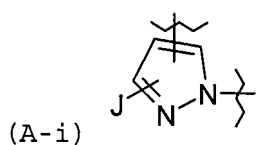
En los compuestos preferidos de la fórmula (I), D representa halógeno, ciano, nitro o -CHO.

En los compuestos preferidos de la fórmula (I), Y representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , C_1-C_7 -alcoxi-alquilo C_1-C_7 , o grupo aromático.

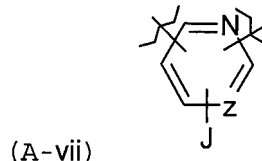
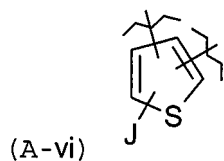
En los compuestos preferidos de la fórmula (I), G representa hidrógeno.

Particularmente preferidos entre los compuestos preferidos de la fórmula (I) se encuentran aquellos en los cuales:

A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i, A-iv, A-v, A-vi y A-vii:



54
53



donde

J representa alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido con halógeno,

X representa O o S y

Z representa C o N,

E representa hidrógeno o ciano,

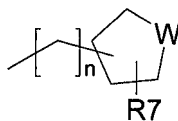
D representa ciano o nitro,

Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i, Q-ii y Q-iii-1:

(Q-i) hidrógeno;

(Q-ii) alquilo C_1-C_8 que está sustituido o insustituido por un grupo seleccionado entre halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 y $O-R_6$, donde R_6 representa alquilo C_1-C_4 ;

(Q-iii-1)



(donde W representa O o S, R_7 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y n denota un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , C_1-C_4 -alcoxi-alquilo C_1-C_4 o fenilo y

G representa hidrógeno.

Los compuestos representativos de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen los compuestos mencionados a continuación:

1. Ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico.
2. Ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico.
3. Ácido 1-[3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico.
4. Ácido 1-(3-ciano-1-isobutil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico.
5. Ácido 1-[3-ciano-1-(2,2-dimetilpropil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico.
6. Ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico.
7. Ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.
8. Ácido 1-[3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico.
9. Ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.
10. Ácido 1-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico.
11. Ácido 1-[3-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-il)-indol-

5-il]-pirazol-4-carboxílico.

12. Ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico.

13. Ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico.

14. Ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico.

15. Ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico.

16. Ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico.

17. Ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico.

18. Ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico.

19. Ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico.

20. Ácido 5-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico.

21. Ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)isonicotínico.

22. Ácido 2-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)-indol-5-il]isonicotínico.

23. Ácido 2-[3-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-il)-indol-5-il]isonicotínico.

24. Ácido 2-[3-ciano-1- (1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico.

25. Ácido 2-[3-ciano-1-(2-metoxietil)-indol-5-il]isonicotínico.

26. Ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-6-metilisonicotínico.

27. Ácido 2-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)isonicotínico.

28. Ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.

29. Ácido 1-(7-ciano-2-isopropil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.

30. Ácido 1-(7-ciano-2-metoximetil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.

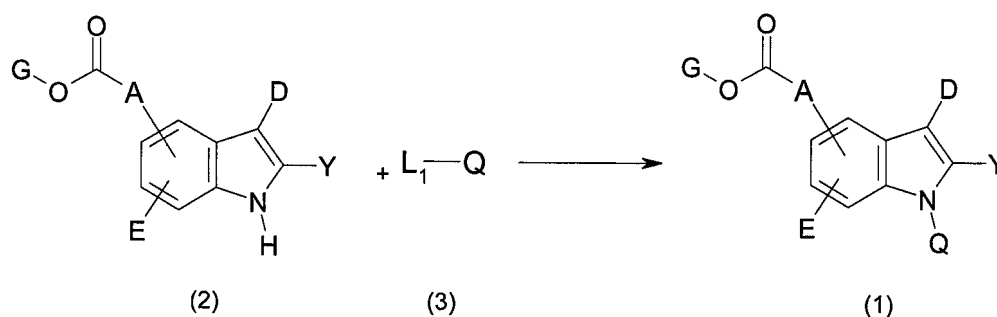
31. Y ácido 1-(7-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico.

La presente invención también provee procesos para preparar los compuestos de la fórmula (1). Un experto en la técnica a la cual pertenece la presente invención ("un experto idóneo") puede preparar los compuestos de la fórmula (1) mediante diversas vías, de acuerdo con sus estructuras y dichos procesos deben considerarse comprendidos en el alcance de la presente invención. En otras palabras, los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse combinando opcionalmente diversos métodos

sintéticos que se describen en la presente memoria descriptiva o que se han explicado en técnicas anteriores. Los procesos para preparar los compuestos de la fórmula (1) cubren incluso dichos procesos y no están limitados a los explicados a continuación.

Como un proceso típico, los compuestos de la fórmula (1), en los cuales Q no es hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (2) con compuestos de la fórmula (3), en presencia de una base, conforme se ilustra en el siguiente Esquema de reacción (1):

Esquema de reacción 1



en el anterior esquema de reacción (1),

A, D, E, G, Y y Q son tales como se los ha definido para la fórmula (1) anterior, con la condición de que Q no sea hidrógeno y

L₁ represente un grupo de partida en la reacción de

sustitución, tales como por ejemplo, halógeno, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, etc.

La reacción anterior se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, etc. y, en ciertos casos, puede usarse una mezcla de dos o más solvente orgánicos. Los ejemplos típicos para la base usada en la reacción incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bis(trimetilsilil)amida potásica, etc., y en algunos casos, puede emplearse una mezcla de dos o más bases juntas.

Si fuera necesario, cuando G no es hidrógeno, los compuestos obtenidos mediante el anterior esquema de reacción (1), pueden hidrolizarse para obtener los compuestos de la fórmula (1) en la cual G es hidrógeno.

Como otro proceso típico, los compuestos de la fórmula (1) en la que D no es hidrógeno y Q es hidrógeno, pueden prepararse mediante la introducción del sustituyente D, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema de reacción 2



más solventes orgánicos (*Tetrahedron*, 2000, 56, 10133).

Si fuera apropiado, el grupo Q se introduce primero en el compuesto (4), de acuerdo con el esquema de reacción (1), y luego puede introducirse el grupo nitro, según se ha explicado antes.

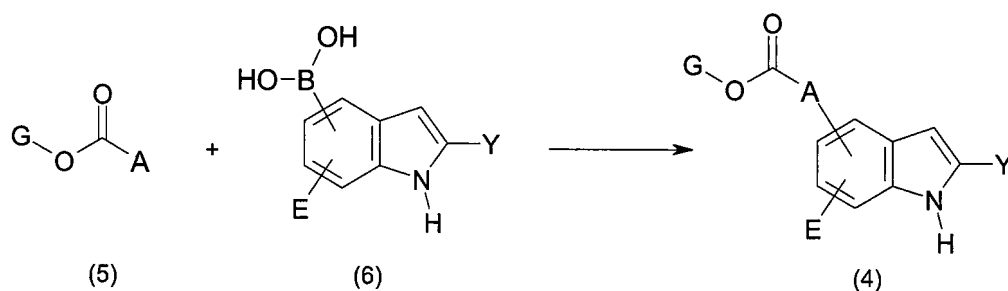
En el anterior esquema de reacción (2), el caso en el que D es ciano se explica de la siguiente manera.

El compuesto indol (4) se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano, y allí se agregan por goteo tetrahidrofurano y acetato de amonio; y la mezcla se calienta para obtener un compuesto de aldehído [compuesto (2), en el cual D es -CHO]. El compuesto de aldehído se hace reaccionar con hidroxilamina, en un solvente de piridina, para obtener un compuesto de oxima. El compuesto de oxima se hace reaccionar con yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o di(imidazol-1-il)metantiona y trietilamina en tetrahidrofurano, para obtener el compuesto (2), en el cual D es -CN. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante la referencia a J. Ludwig y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 2611.

De ser necesario, primero puede introducirse el sustituyente Q al compuesto (4), de la misma manera que en el anterior esquema de reacción (1), y el grupo ciano puede introducirse después, como ya se ha explicado.

El compuesto (4) usado como un material de partida en el anterior esquema de reacción (2) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema de reacción 3



en el anterior esquema de reacción (3),

A, E, G e Y son tales como se definieron en la fórmula (1).

El proceso para preparar el compuesto (4) de acuerdo con el anterior esquema de reacción (3) se explica en forma detallada a continuación. El compuesto (5) y el compuesto (6) se disuelven juntos con acetato de cobre (II) y piridina en N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y se los hace reaccionar para obtener el compuesto (4). De un modo alternativo, el compuesto (5) y el compuesto (6) se disuelven junto con carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio en tolueno o dioxano, y se los hace reaccionar para obtener el compuesto (4).

Un experto idóneo también podría preparar los compuestos de reacción anteriores mediante diversos

procesos, basándose en sus estructuras químicas, bajo el alcance de la presente invención.

Un experto idóneo podría confirmar las condiciones específicas de reacción, etc. para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención, por medio de las preparaciones y ejemplos suministrados más adelante y así, aquí se omiten sus explicaciones detalladas.

La presente invención provee, asimismo, una composición farmacéutica para la inhibición de xantina-oxidasa, la cual comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (1), sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos y (b) portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.

Tal como se utiliza en la presente, "composición farmacéutica" se refiere a composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención y otros componentes químicos tales como portadores, diluyentes, excipientes, etc. Una composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo vivo. Existe una serie de técnicas para administrar el compuesto, y las mismas incluyen, aunque en forma no taxativa, la administración oral, inyectable, aerosol, parenteral y tópica. Los ingredientes terapéuticamente activos a incluir en la composición farmacéutica pueden convertirse a sus

sales mediante la reacción de compuestos ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, etc. con los compuestos de la fórmula (1).

Tal como se utiliza en la presente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de ingrediente activo efectivo para aliviar o eliminar uno o más síntomas del trastorno a tratar o para demorar los marcadores clínicos o el inicio de síntomas de la enfermedad a prevenir. De esta manera, la cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad que tiene el efecto: (1) de revertir el índice de avance de la enfermedad, (2) de inhibir que dicha enfermedad siga avanzando y/o (3) de aliviar (con preferencia, de eliminar) uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad. La cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse basándose en la experiencia, probando compuestos en el sistema de modelos *in vivo* e *in vitro* conocidos para la enfermedad a tratar.

Tal como se utiliza en la presente, "portador" se refiere a una sustancia que facilita la incorporación del compuesto en las células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un típico portador que facilita la introducción de los diversos compuestos

orgánicos en las células o tejidos de los organismos vivos.

Tal como se utiliza en la presente, "diluyente" se define como una sustancia que se diluye en agua, la cual disuelve el compuesto de interés, así como también, estabiliza la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en una solución tamponada se utilizan como diluyentes en la técnica. Una solución tamponada que se usa normalmente es la solución salina tamponada con fosfato, la cual imita la forma de sal de la solución humana. Los diluyentes tamponados rara vez alteran las actividades biológicas del compuesto, dado que las sales tamponadas pueden controlar el pH de la solución a una baja concentración.

El compuesto empleado en la presente se puede administrar como el compuesto *per se* o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto con otros ingredientes activos en la terapia de combinación o con otros portadores o excipientes adecuados, al paciente humano. Las técnicas para las formulaciones y administraciones de un compuesto pueden hallarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edición, 1990).

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse por métodos conocidos, tales como, por

ejemplo, mezcla convencional, disolución, granulado, preparación de grageas, pulverización, emulsionado, encapsulado, captura, liofilización, etc.

De este modo, la composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse mediante métodos convencionales de usar uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores incluyen excipientes o adyuvantes mediante los cuales el compuesto activo puede convertirse fácilmente en formulaciones farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones adecuadas pueden depender de la vía de administración seleccionada. Las técnicas, los portadores y los excipientes, así como también, los medios conocidos en la técnica -por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", como ya se ha explicado- pueden seleccionarse de un modo apropiado.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención se pueden formular como una preparación inyectable, una preparación oral, etc., según el propósito requerido.

En cuanto a la preparación de la inyección, los compuestos activos de la presente invención pueden formularse en una preparación líquida, mediante el uso de tampones farmacéuticamente adecuados, con preferencia, la solución de Hank, la solución de Ringer, la solución fisiológica salina, etc. A los efectos de la administración

mediante las membranas mucosas, se usan para la formulación promotores de la penetración adecuados para la barrera que ha de atravesarse. Dichos promotores de la penetración son convencionalmente conocidos en la técnica.

Los compuestos activos de la presente invención pueden formularse fácilmente como formas de dosificación para la administración oral, combinando los compuestos con los portadores farmacéuticamente aceptable conocidos en la técnica. Con el uso de dichos portadores, los compuestos de la presente invención se pueden formular en comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones de partículas insolubles, suspensiones, etc. Las cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos son ventajosos, y las cápsulas y comprimidos son particularmente ventajosos. Con preferencia, los comprimidos y píldoras se preparan como formas entéricas recubiertas. Por ejemplo, las formas de dosificación sólida para la administración oral pueden obtenerse de la siguiente manera.

Se mezclan uno o más compuestos de la presente invención con uno o más excipientes, y la mezcla se pulveriza, si fuera apropiado. Se agregan adyuvantes, de ser necesario, y pueden obtenerse núcleos de comprimidos o gragea de las mezclas de gránulos. Como excipientes adecuados, pueden mencionarse las cargas tales como lactosa,

sacarosa, manitol o sorbitol; sustancias celulósicas, tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboxim-etilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); etc. De ser necesario, pueden agregarse agentes desintegradores, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar-agar, ácido algínico o sus sales, como alginato de sodio, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio y agentes aglutinantes, como portador.

Las preparaciones orales pueden incluir cápsulas blandas selladas, que se fabrican de gelatina y agentes plásticos tales como glicol o sorbitol, y cápsulas de gelatina dura, que se fabrican con gelatina. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener el compuesto activo como una mezcla con cargas, tales como lactosa, agentes aglutinantes, tales como almidón y/o agentes lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio. En una cápsula blanda, el compuesto activo se puede disolver o dispersar en un medio adecuado, como por ejemplo, ácido graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, puede incluirse un agente estabilizador. Todas las formulaciones para la administración oral pueden contener una cantidad adecuada del compuesto activo para dicha administración.

El compuesto activo también se puede formular como

una preparación inyectable, como por ejemplo, una inyección del tipo píldora grande o una inyección del tipo continuo, para la administración parenteral. La preparación inyectable puede proveerse en forma de una ampolla, que tenga un conservante o una forma de dosificación unitaria cargada en un envase para múltiples dosis. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones en vehículos aceitosos o licuados, soluciones o emulsiones y pueden contener los componentes para formulaciones como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o agentes de dispersión.

Además, el ingrediente activo puede ser una forma de polvo seco, destinado a su reconstrucción mediante la disolución en un vehículo adecuado, como por ejemplo, agua esterilizada sin pirógeno antes de su uso.

Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en composiciones para la administración rectal, tales como supositorios o enemas de retención, utilizando bases típicas para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen el ingrediente activo en una cantidad efectiva para alcanzar el uso que se pretende darle. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad del compuesto activo que

es eficaz para prolongar la subsistencia del sujeto a tratar o para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad. Un experto en la materia podría determinar la cantidad terapéuticamente efectiva, en particular, a la luz de la descripción detallada que se brinda en la presente.

Cuando el compuesto se formula en una forma de dosificación unitaria, los compuestos activos de la fórmula (1) con preferencia, se incluyen en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1000 mg por dosificación unitaria. La dosificación de los compuestos de la fórmula (1) depende de la prescripción de un médico, teniendo en cuenta factores tales como el peso corporal o la edad del paciente, la naturaleza específica de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, la dosificación necesaria para el tratamiento de un adulto típicamente varía entre aproximadamente 1 y alrededor de 1000 mg por día, según la intensidad y la frecuencia de administración. Cuando se administra a un adulto vía intramuscular o intravenosa, por lo general, una dosificación total de entre alrededor de 1 y 500 mg por día bastará cuando se administre por separado en una sola dosificación, pero para algunos pacientes puede ser conveniente una dosificación diaria mayor.

La presente invención provee, asimismo, un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas

con la xantina-oxidasa humana, usando una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables o los isómeros de los mismos. Las "enfermedades relacionadas con la xantina-oxidasa humana" se refieren a aquellas enfermedades que se pueden tratar o prevenir inhibiendo la xantina-oxidasa humana e incluyen, aunque en forma no taxativa hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, complicaciones de diabetes, nefropatía, inflamación y enfermedad articular, enfermedad intestinal inflamatoria, etc. Como ejemplos de las citadas complicaciones de la diabetes, podemos mencionar la hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión, retinosis, insuficiencia renal, etc.

Tal como se utiliza en la presente, "tratamiento" se refiere a la interrupción o al retraso del avance de la enfermedad, cuando se aplica a un sujeto que exhibe la aparición de los síntomas de la enfermedad, en tanto que la "prevención" se refiere a la interrupción o retraso del signo de inicio de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que no presenta la aparición de los síntomas de la enfermedad, pero que corre riesgo de presentarlos.

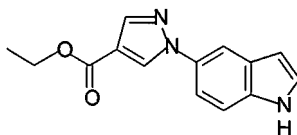
La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de medir la concentración de ácido úrico (mg/dl) en el plasma, de acuerdo con el procedimiento del Experimento 2

(***P<0,001, prueba t, *P<0,05, **P<0,01, prueba de múltiples comparaciones de Dunnett).

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de medir el índice de inhibición (%) para el ácido úrico, en el plasma, de acuerdo con el procedimiento del Experimento 2 (**P<0,001, prueba t, *P<0,05, **P<0,01, prueba de múltiples comparaciones de Dunnett).

En adelante, la presente invención se explicará de un modo más específico mediante preparaciones, ejemplos y experimentos. Sin embargo, debe entenderse que el alcance de la presente invención no se confina a ellos.

Preparación 1: síntesis de etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico



Se disolvieron etiléster de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1,00g, 7,14 mmol) y ácido 1H-indol-5-ilborónico (1,15 g, 7,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 mL). Se agregaron acetato de cobre (II) (0,972 g, 5,35 mmol) y piridina (1,2 mL, 14,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (1,40 g, 5,47 mmol, 77% de rendimiento).

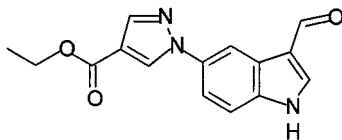
NMR [nuclear magnetic resonante, resonancia magnética nuclear]: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,39(1H, s), 8,30(1H, br), 8,11(1H, s), 7,92(1H, d), 7,54(1H, dd), 7,47(1H, d), 7,31(1H, t), 6,64-6,62(1H, m), 4,35(2H, q), 1,39(1H, t).

Masa (EI) 256 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 2: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo mediante los siguientes procesos (1), (2) y (3).

(1) Síntesis de etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

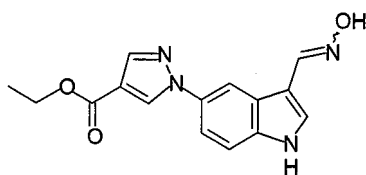


Se agregó cloruro de oxalilo (0,56 mL, 6,6 mmol) al diclorometano anhidro (50 mL); allí se agregó N,N-dimetilformamida (0,51 mL, 6,6 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta reacción solución se agregó una mezcla de etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (1,40 g, 5,47 mmol) que se obtuvo en la Preparación 1 y diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó bajo reflujo durante 1 hora a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó. Se agregaron tetrahidrofurano (100 mL) y una solución acuosa de acetato de amonio al 20% (100 mL), que luego se calentaron durante 30 minutos, mientras

se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, la solución de la reacción se enfrió. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 284 ($M^+ + 1$).

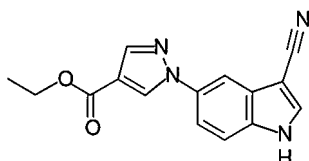
(2) Síntesis de etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (1) se disolvió en piridina (150 mL) y se agregó cloruro de hidroxiamonio (499 mg, 7,18 mmol). La mezcla se calentó durante 5 horas, mientras se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se filtró a través de gel de sílice usando acetona como solvente, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 299 ($M^+ + 1$).

(3) Síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

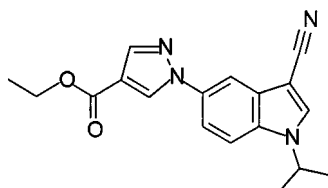


El etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (2) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (94 mL), se agregó di(imidazol-1-il)metantiona (90%, 2,79 g, 14,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (1,32 g, 4,71 mmol, 86% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12,40 (1H, br), 9,20 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,89 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 4,29 (2H, q), 1,32 (3H, t).

Masa (EI) 281 ($M^+ + 1$).

Preparación 3: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

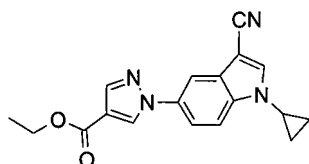


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (13,84 g, 49,38 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2 se disolvió en acetonitrilo (200 mL). Se agregaron carbonato de cesio (32,17 g, 98,74 mmol) y 2-yodopropano (19,7 mL, 198 mmol), lo cual luego se calentó durante 5 horas, mientras se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (13,87 g, 43,03 mmol, 87% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,48(1H, s), 8,16(1H, s), 8,06(1H, d), 7,82(1H, s), 7,78(1H, dd), 7,57(1H, d), 4,80-4,73(1H, m), 4,38(2H, q), 1,64(6H, d), 1,42(3H, t).

Masa (EI) 323 ($\text{M}^+ + 1$).

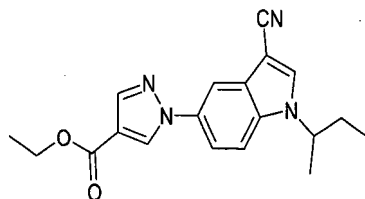
Preparación 4: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



Se disolvieron etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,71 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, ácido ciclopropil-borónico (129 mg, 1,42 mmol), acetato de cobre (II) (136 mg, 0,71 mmol), hexametildisilazida de potasio (150 mg, 0,71 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (275 g, 2,13 mmol) en tolueno (50 mL) y se agitaron durante 15 horas a 95 °C. Se agregó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (120 mg, 52% de rendimiento).

Masa (EI) 321 ($M^+ + 1$).

Preparación 5: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico

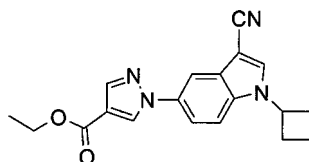


El etiléster de ácido 1-(3-Ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol) que se obtuvo

en la Preparación 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida, y se agregó hidruro de sodio (21 mg, 0,54 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se agregó 2-yodobutano (78 mg, 0,43 mmol), que luego se agitó durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó para obtener el compuesto del título (102 mg, 85% de rendimiento).

Masa (EI): 337(M+1).

Preparación 6: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



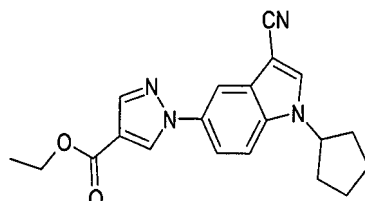
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, hidruro de sodio (17 mg, 0,72 mmol) y bromociclobutano (0,34 mL, 3,6 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (23 mg, 19% de rendimiento).

Masa (EI) 335 (M⁺+1).

29
28

45

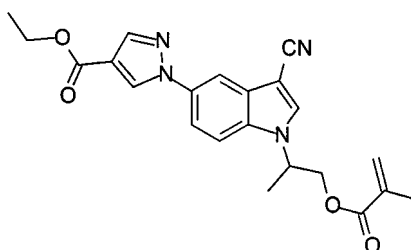
Preparación 7: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, hidruro de sodio (21 mg, 0,54 mmol) y bromociclopentano (60 mg, 0,43 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (91 mg, 74% de rendimiento).

Masa (EI): 349 (M+1).

Preparación 8: síntesis de etiléster de ácido 1-{3-ciano-1-[1-(metacriloxi)propan-2-il]-indol-5-il}-pirazol-4-carboxílico



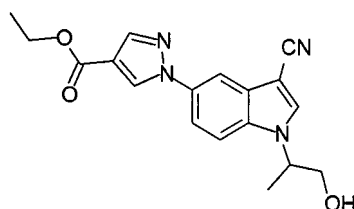
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,17 mmol) que se obtuvo en

la Preparación 2, 2- metilsulfoniloxipropil-2- metilprop-2-enoato (600 mg, 2,6 mmol) e hidruro de sodio (70 mg, 0,25 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (200 mg, 0,49 mmol, 46% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (mezcla 1:1) δ 8,45 (2H, s), 8,13 (2H, s), 8,04 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,76 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,57 (2H, m), 6,17 (1H, s), 6,13 (1H, m), 6,04 (1H, s), 5,93 (1H, s), 5,63~5,53 (4H, m), 5,34 (1H, m), 5,02 (1H, m), 4,37 (4H, q), 1,88 (3H, s), 1,82 (3H, s), 1,71 (3H), 1,46 (3H, d), 1,39 (6H, t).

Masa (EI) 407 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 9: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-(1-hidroxipropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico



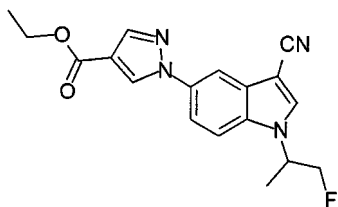
Al etiléster de ácido 1-{3-ciano-1-[1-(metacriloxi)propan-2-il]-indol-5-il}-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol) que se obtuvo en la Preparación 8, se agregaron tetrahidrofurano (8 mL), metanol (8 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (8 mL), que luego

se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se agregó solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL). El sólido resultante se secó para obtener ácido 1-[3-ciano-1-(hidroxipropan-2-il-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (87 mg, 0,28 mmol, 57% de rendimiento). Este compuesto se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL), se agregaron carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol) y bromoetano (0,06 mL, 0,84 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (75 mg, 0,22 mmol, 79% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (mezcla 1:1) δ 8,45(2H, s), 8,13(2H, s), 8,04(2H, m), 7,88(1H, s), 7,78(1H, s), 7,74(2H, m), 7,55(2H, m), 4,35(4H, q), 4,27(2H, m), 4,12(2H, m), 3,97(2H, m), 1,66(3H, d), 1,39(6H, t), 1,31(3H, d).

Masa (EI) 339 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 10: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico

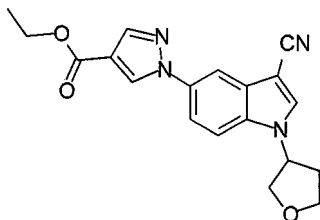


Al etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-(1-hidroxipropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,22 mmol) que se obtuvo en la Preparación 9, se agregaron diclorometano (4 mL) y trifluoruro de (dimetilamino)azufre (0,04 mL, 0,3 mmol) en ese orden. La mezcla se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente, se agregó allí acetato de etilo (20 mL), y la mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (56 mg, 0,16 mmol, 74% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (mezcla 1:1) δ 8,45(2H, s), 8,12(2H, s), 8,04(1H, s), 8,03(1H, s), 7,85(1H, s), 7,75(2H, m), 7,73(1H, s), 7,51(2H, m), 5,01~4,62(4H, m), 4,35(4H, q), 4,46~4,26(2H, m), 1,70(3H, dd), 1,45(3H, d), 1,39(6H, t)

Masa (EI) 341 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 11: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-tetrahidrofurano-3-il-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico

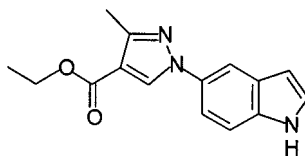


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,53 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2 y tetrahidrofuran-3-il-metansulfonato (270 mg, 1,59 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (150 mg, 0,43 mmol, 80% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,45(1H, s), 8,13(1H, m), 8,04(1H, d), 7,85(1H, s), 7,78(1H, dd), 7,59(1H, d), 5,13(1H, m), 4,36(2H, q), 4,21(2H, m), 4,24~4,18(1H, m), 4,10~3,95(1H, m), 2,63(1H, m), 2,20(1H, m), 1,39(1H, t).

Masa (EI) 351 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 12: síntesis de etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico



Se disolvieron etiléster de ácido 3-Metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,43 g, 9,27 mmol) y ácido 1H-indol-5-

ilborónico (1,50 g, 9,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (93 mL). Se agregaron acetato de cobre (II) (1,27 g, 6,98 mmol) y piridina (1,50 mL, 18,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (1,2433 g, 4,62 mmol, 50% de rendimiento).

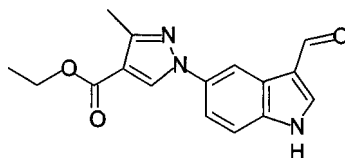
NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,35(1H, s), 8,30(1H, br), 7,91(1H, d), 7,53(1H, dd), 7,47(1H, d), 7,32(1H, t), 6,63(1H, s), 4,35(2H, q), 2,61(3H, s), 1,41(3H, t).

Masa (EI) 270 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 13: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo mediante los siguientes procesos (1), (2) y (3).

(1) Síntesis de etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

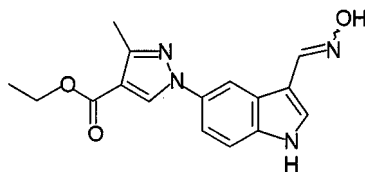


El etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (540 mg, 2,01 mmol) que se obtuvo en la Preparación 12, cloruro de oxalilo (0,20 mL, 2,36 mmol),

N,N-dimetilformamida (0,19 mL, 2,45 mmol) y diclorometano se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (1) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 298 ($M^+ + 1$).

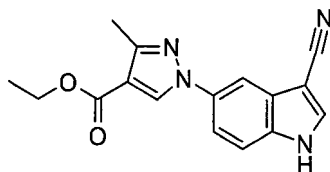
(2) Síntesis de etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (1), cloruro de hidroxiamonio (172 mg, 2,47 mmol) y piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (2) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 313 ($M^+ + 1$).

(3) Síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico



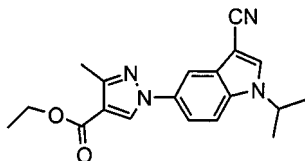
El etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-

1H-indol-5-il]-3-metil- pirazol-4-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (2), di(imidazol-1-il)metantina (90%, 1,05 g, 5,31 mmol) y tetrahidrofurano anhidro se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (3) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (420,1 mg, 1,43 mmol, 71% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 12,40(1H, br), 9,06(1H, s), 8,35(1H, s), 8,16(1H, d), 7,86(1H, dd), 7,65(1H, d), 4,27(2H, q), 2,47(3H, s), 1,32(3H, t).

Masa (EI) 295 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 14: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,48 mmol) que se obtuvo en la Preparación 13, hidruro de sodio (17 mg, 0,71 mmol) y 2-yodopropano (0,10 mL, 0,96 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (150 mg, 93% de rendimiento).

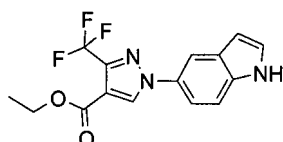
Preparación 15: síntesis de etiléster de ácido 1-(1H-indol-

82
86

53

5-il)-3-
carboxílico

(trifluorometil)pirazol-4-

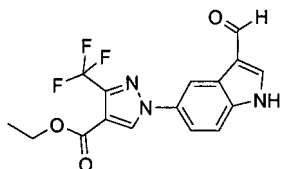


Se hicieron reaccionar ácido 1H-indol-5-ilborónico (1000 mg, 6,21 mmol) y etiléster de ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (646 mg, 3,10 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 1, para obtener el compuesto del título (723 mg, 72% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8,46(1H, s), 7,93(1H, s), 7,53(1H, d), 7,51(1H, d), 7,33(1H, d), 6,64(1H, d), 4,36(2H, q), 1,37(3H, t).

Masa (EI) 324 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 16: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico

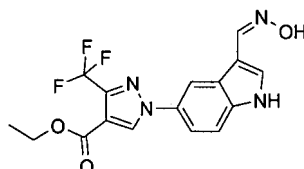


El etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (720 mg, 2,23 mmol) que se obtuvo en la Preparación 15 se hizo reaccionar de

acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (1) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (750 mg, 96% de rendimiento).

Masa (EI) 352 ($M^+ + 1$) 0.

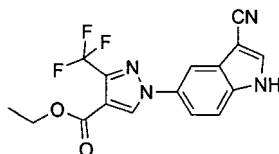
Preparación 17: síntesis de etiléster de ácido 1-{3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-formil-1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (750 mg, 2,13 mmol) que se obtuvo en la Preparación 16 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (2) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (680 mg, 87% de rendimiento).

Masa (EI) 367 ($M^+ + 1$).

Preparación 18: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico

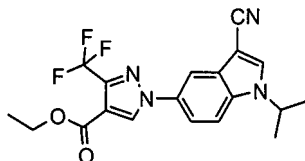


El etiléster de ácido 1-{3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-

1H-indol-5-il}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (680 mg, 1,86 mmol) que se obtuvo en la Preparación 17 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (3) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (562 mg, 87% de rendimiento).

Masa (EI) 349 ($M^+ + 1$).

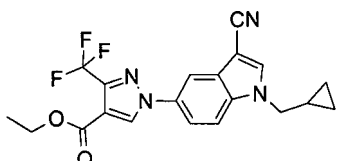
Preparación 19: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,37 mmol) que se obtuvo en la Preparación 18, hidruro de sodio (13 mg, 0,56 mmol) y 2-yodopropano (0,07 mL, 0,74 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (130 mg, 90% de rendimiento).

Masa (EI) 391 ($M^+ + 1$).

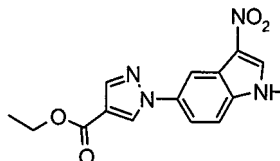
Preparación 20: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (110 mg, 0,32 mmol) que se obtuvo en la Preparación 18, hidruro de sodio (11 mg, 0,47 mmol) y bromometilciclopropano (0,06 mL, 0,64 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (110 mg, 85% de rendimiento).

Masa (EI) 403 ($M^+ + 1$).

Preparación 21: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-nitro-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

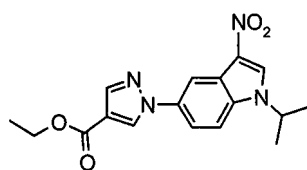


El etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (293,6 mg, 1,15 mmol) que se obtuvo en la Preparación 1 se disolvió en acetonitrilo (2,3 mL). Se agregó nitrato de plata (214,9 mg, 1,27 mmol) a 0 °C, y se incorporó cloruro de benzoilo lentamente, por goteo, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completar la reacción, la solución de la reacción se enfrió, se agregó

acetato de etilo, que luego se lavó con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (119,1 mg, 0,397 mmol, 34% de rendimiento).

Masa (EI) 301 ($M^+ + 1$).

Preparación 22: síntesis de etiléster de ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

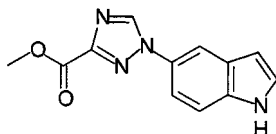


El etiléster de ácido 1-(3-Nitro-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (119,1 mg, 0,397 mmol) que se obtuvo en la Preparación 21 se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 mL). Se agregó hidruro de sodio (55%, 26,0 mg, 0,60 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 2-yodopropano (19,7 mL, 198 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló, se agregó acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía en columna, para

obtener el compuesto del título (60,8 mg, 0,178 mmol, 45% de rendimiento).

Masa (EI) 343 ($M^+ + 1$).

Preparación 23: síntesis de metiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

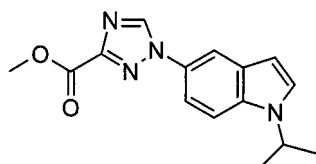


Se hicieron reaccionar metiléster de ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,12 g, 8,79 mmol), ácido 1H-indol-5-ilborónico (1,42 g, 8,79 mmol), N,N-dimetilformamida (90 mL), acetato de cobre (II) (1,20 g, 6,60 mmol) y piridina (1,40 mL, 17,3 mmol), de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 1, para obtener el compuesto del título (519,7 mg, 2,15 mmol, 24% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,52 (1H, s), 8,33 (1H, br), 7,88 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,28 (1H, t), 6,58 (1H, t), 3,98 (3H, s).

Masa (EI) 243 ($M^+ + 1$).

Preparación 24: síntesis de metiléster de ácido 1-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico



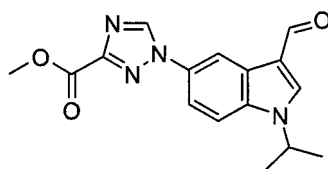
El metiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (139,5 mg, 0,58 mmol) que se obtuvo en la Preparación 23, hidruro de sodio (55%, 38 mg, 0,87 mmol), 2-yodopropano (0,09 mL, 0,90 mmol) y N,N-dimetilformamida (5,8 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (83,4 mg, 0,29 mmol, 51% de rendimiento).

Masa (EI) 285 ($M^+ + 1$)

Preparación 25: síntesis de metiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo mediante los siguientes procesos (1), (2), (3).

(1) Síntesis de metiléster de ácido 1-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

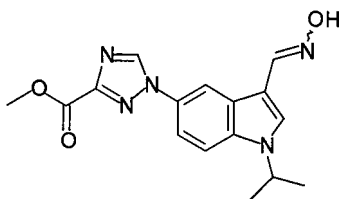


El metiléster de ácido 1-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (83,4 mg, 0,29 mmol) que se

obtuvo en la Preparación 24, cloruro de oxalilo (0,03 mL, 0,35 mmol), N,N-dimetilformamida (0,03 mL, 0,39 mmol) y diclorometano se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (1) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 313 ($M^+ + 1$).

(2) Síntesis de metiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]-1,2,4-triazol-3-carboxílico



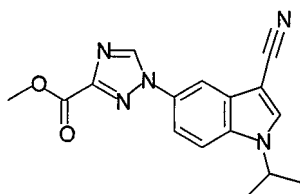
El metiléster de ácido 1-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (1), cloruro de hidroxiamonio (24 mg, 0,35 mmol) y piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (2) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 328 ($M^+ + 1$).

(3) Síntesis de metiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

95
94

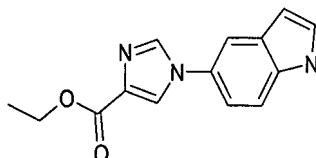
61



El metiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]-1,2,4-triazol-3-carboxílico que se obtuvo en el Proceso (2), di(imidazol-1-il)metantiona (90%, 148 mg, 0,75 mmol) y tetrahidrofurano anhidro se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (3) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título.

Masa (EI) 310 ($M^+ + 1$).

Preparación 26: síntesis de etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-imidazol-4-carboxílico



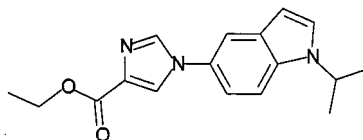
Una mezcla de etilcianoacetato (1,0 g, 7,75 mmol) y t-butoxi-bis(dimetilamino)metano (2,7 g, 15,5 mmol) se agitó durante 18 horas, a temperatura ambiente. Después de la destilación a presión reducida, se agregó 5-aminoindol (1,3 g, 7,75 mmol). La mezcla se disolvió en n-butanol, y se sometió a reflujo durante 15 horas. La solución de la reacción se enfrió, allí se agregó acetato de etilo, y se

lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (0,33 g, 17% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,52(1H, s), 8,00(1H, s), 7,88(1H, s), 7,70(1H, d), 7,55(1H, d), 7,40(1H, d), 7,26(1H, d), 6,67(1H, s), 4,48(2H, q), 1,46(3H, t).

Masa (EI): 256(M+1).

Preparación 27: síntesis de etiléster de ácido 1-(1-isopropilindol-5-il)-imidazol-4-carboxílico

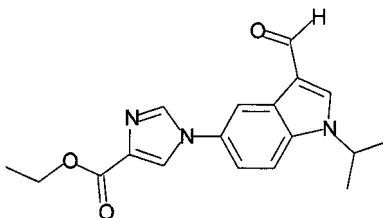


El etiléster de ácido 1-(1H-indol-5-il)-imidazol-4-carboxílico (0,33 g, 1,29 mmol) que se obtuvo en la Preparación 26, carbonato de cesio (0,63 g, 1,94 mmol) y 2-yodopropano (0,26 g, 1,55 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 mL) y se sometieron a reflujo durante 5 horas. Se agregó acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (90 mg, 24% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,00 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,26 (1H, d), 6,63 (1H, s), 4,78 (1H, m), 4,48 (2H, q), 1,62 (6H, d), 1,46 (3H, t)

Masa (EI): 298 (M+1).

Preparación 28: Síntesis de etiléster de ácido 1-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico



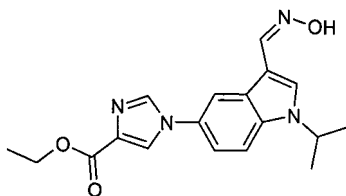
A diclorometano anhidro (30 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,03 mL, 0,36 mmol). Se incorporó N,N-dimetilformamida (0,03 mL, 0,36 mmol) a 0 °C, que luego se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta solución se agregó etiléster de ácido 1-(1-isopropilindol-5-il)-imidazol-4-carboxílico (0,09 g, 0,3 mmol), que se obtuvo en la Preparación 27, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se agregaron tetrahidrofurano (30 mL) y una solución acuosa de acetato de amonio al 20% (30 mL) al residuo, y la mezcla se calentó durante 30 minutos, mientras se agitaba bajo reflujo. La solución de la reacción se enfrió, se agregó acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (0,09 g, 92% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,08 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,42 (1H, d), 4,80 (1H, m), 4,48 (2H, q), 1,66 (6H, d), 1,46 (3H, t).

Masa (EI): 326 (M+1).

Preparación 29: síntesis de etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]imidazol-4-carboxílico

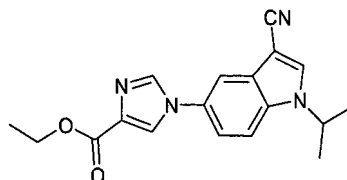


El etiléster de ácido 1-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico (0,09 g, 0,27 mmol) que se obtuvo en la Preparación 28 se disolvió en piridina (30 mL). Después de agregar cloruro de hidroxiamonio (23 mg, 0,33 mmol), la mezcla se calentó durante 5 horas, mientras se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, el solvente se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión

reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó, para obtener el compuesto del título (0,08 g, 98% de rendimiento).

Masa (EI): 341(M+1).

Preparación 30: síntesis de etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico



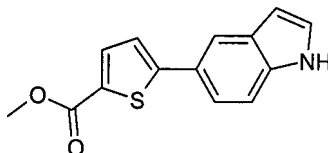
El etiléster de ácido 1-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]imidazol-4-carboxílico (0,08 g, 0,27 mmol) que se obtuvo en la Preparación 29 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 mL). Se agregó di(imidazol-1-il)metantiona (0,12 g, 0,67 mmol) y se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (86 mg, 78% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,04(2H, d), 7,88(1H, s), 7,82(1H, s), 7,63(1H, d), 7,42(1H, d), 4,80(1H, m), 4,43(2H, q),

1,63(6H, d), 1,28(3H, t).

Masa (EI): 323(M+1).

Preparación 31: síntesis de metiléster de ácido 5-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico

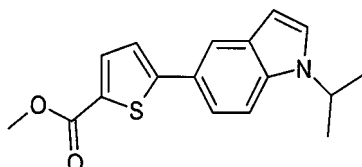


Se disolvieron metiléster de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (0,5 g, 2,26 mmol), ácido 1H-indol-5-ilborónico (0,36 g, 2,26 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y carbonato de sodio (0,48 g, 4,52 mmol) en dioxano (30 mL) y se sometieron a reflujo durante 5 horas. Se agregó acetato de etilo (30 mL) y la mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,36 g, 62% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29(1H, s), 7,98(1H, s), 7,81(1H, s), 7,54(1H, d), 7,47(1H, d), 7,31(2H, s), 6,65(1H, s), 3,95(3H, s).

Masa (EI): 257(M+1).

Preparación 32: síntesis de metiléster de ácido 5-(1-isopropilindol-5-il)-tiofen-2-carboxílico

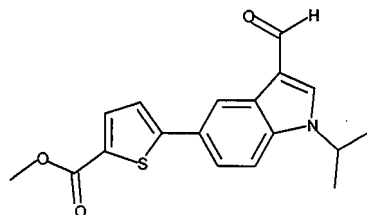


El metiléster de ácido 5-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico (0,26 g, 1,01 mmol) que se obtuvo en la Preparación 31, carbonato de cesio (0,32 g, 2,02 mmol) y 2-yodopropano (0,25 g, 0,59 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 mL) y se sometieron a reflujo durante 5 horas. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,3 g, 99% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7,96(1H, s), 7,81(1H, s), 7,54(1H, d), 7,42(1H, d), 7,30(2H, s), 6,60(1H, s), 3,94(3H, s).

Masa (EI): 300 (M+1).

Preparación 33: síntesis de metiléster de ácido 5-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico



102
101

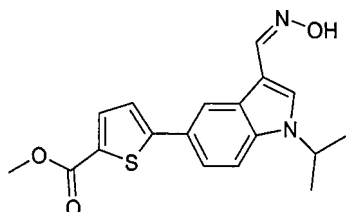
A diclorometano anhidro (30 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,1 mL, 1,2 mmol). Se incorporó N,N-dimetilformamida (0,1 mL, 1,2 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta reacción solución se agregó el metiléster de ácido 5-(1-isopropil-indol-5-il)tiofen-2-carboxílico (0,3 g, 1,0 mmol) que se obtuvo en la Preparación 32, que luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se agregaron tetrahidrofurano (30 mL) y una solución acuosa de acetato de amonio al 20% (30 mL) al residuo, y la mezcla se calentó durante 30 minutos, mientras se agitaba bajo reflujo. La solución de la reacción se enfrió, se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (0,32 g, 99% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,08(1H, s), 8,67(1H, s), 7,92(1H, s), 7,84(1H, d), 7,67(1H, d), 7,50(1H, d), 7,42(1H, d), 4,77(1H, m), 3,96(3H, s), 1,68(6H, d).

Masa (EI): 328(M+1).

Preparación 34: síntesis de metiléster de ácido 5-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]-tiofen-2-carboxílico

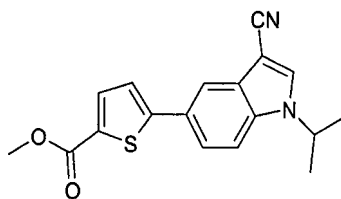
69



El metiléster de ácido 5-(3-formil-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico (0,32 g, 0,97 mmol) que se obtuvo en la Preparación 33 se disolvió en piridina (30 mL), se agregó cloruro de hidroxiamonio (81 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se calentó durante 5 horas, mientras se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, el solvente se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (0,29 g, 89% de rendimiento).

Masa (EI): 343 (M+1).

Preparación 35: síntesis de metiléster de ácido 5-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico

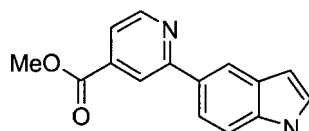


El metiléster de ácido 5-[3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1-isopropil-indol-5-il]-tiofen-2-carboxílico (0,29 g, 0,85 mmol) que se obtuvo en la Preparación 34 se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 mL). Se agregó yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,25 g, 1,02 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta solución de reacción se incorporó trietilamina lentamente y por goteo (0,47 mL, 3,4 mmol) durante 15 minutos, que luego se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se agregó acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto del título (0,183 g, 67% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,21(1H, s), 7,96(1H, s), 7,80(1H, d), 7,71(2H, d), 7,49(1H, d), 4,91(1H, m), 3,93(3H, s), 1,61(6H, d).

Masa (EI): 325(M+1).

Preparación 36: síntesis de metiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)isonicotínico

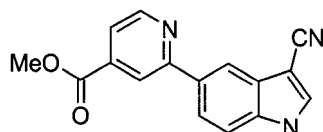


Metiléster de ácido 2-cloroisonicotínico (1,22 g, 7,11 mmol), ácido 1H-indol-5-borónico (1,15 g, 7,13 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio 2M (10 mL, 20 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,41 g, 0,35 mmol) se disolvieron en tolueno (140 mL), y se agitaron durante 12 horas bajo reflujo. Después de completar la reacción, se agregó acetato de etilo (200 mL), y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (440 mg, 1,74 mmol, 25% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,82 (1H, dd), 8,36 (2H, s), 8,24 (1H, br), 7,95 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,27 (1H, m), 6,66 (1H, m), 4,00 (3H, s).

Masa (EI) 253 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 37: síntesis de metiléster de ácido 2-(3-ciano-1H-indol-5-il)isonicotínico



406
105

Al diclorometano anhidro (35 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,23 mL, 2,71 mmol). Se incorporó N,N-dimetilformamida (0,27 mL, 3,48 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta reacción solución se agregó metiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)isonicotínico (0,44 g, 1,74 mmol), que se obtuvo en la Preparación 36, que luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, se agregaron tetrahidrofurano (40 mL) y una solución acuosa de acetato de amonio al 20% (30 mL), y la mezcla se calentó durante 30 minutos mientras se agitaba bajo reflujo. La solución de la reacción se enfrió, se agregó acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener metiléster de ácido 2-(3-formil-1H-indol-5-il)isonicotínico.

Se disolvió metiléster de ácido 2-(3-formil-1H-indol-5-il)isonicotínico obtenido anteriormente en piridina (16 mL), se agregó cloruro de hidroxiamonio (134 mg, 1,93 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas, mientras se agitaba bajo reflujo. Después de completar la reacción, el solvente se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo al residuo, que luego se lavó con una solución acuosa de

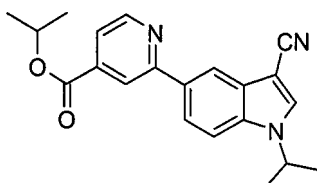
cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener metiléster de ácido 2-{3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il}isonicotínico.

El metiléster de ácido 2-{3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il}isonicotínico obtenido anteriormente y di(imidazol-1-il)metantiona (0,8 g, 4,48 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (30 mL) y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, se agregó acetato de etilo a la solución de reacción, que luego se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,36 g, 1,30 mmol, 76% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,98 (1H, br), 8,90 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 7,83 (2H, m), 7,62 (1H, d), 4,07 (3H, s).

Masa (EI) 278 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 38: síntesis de isopropiléster de ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)isonicotínico



El metiléster de ácido 2-(3-ciano-1H-indol-5-il)isonicotínico (13 mg, 0,047 mmol) que se obtuvo en la Preparación 37 se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 mL). Se agregó hidruro de sodio (3 mg, 0,068 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se incorporó 2-yodopropano (0,02 mL, 0,23 mmol), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (13 mg, 0,037 mmol, 80% de rendimiento).

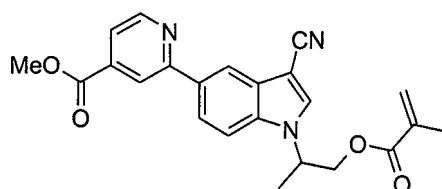
NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,84(1H, d), 8,43(1H, d), 8,34(1H, m), 8,11(1H, dd), 7,79(1H, dd), 7,77(1H, s), 7,56(1H, d), 5,34(1H, m), 4,75(1H, m), 1,58(6H, d), 1,44(6H, d).

108
65

75

Masa (EI) 348 ($M^+ + 1$).

Preparación 39: síntesis de metiléster de ácido 2-{3-ciano-1-[1-(metacriloxi)propan-2-il]-indol-5-il}isonicotínico



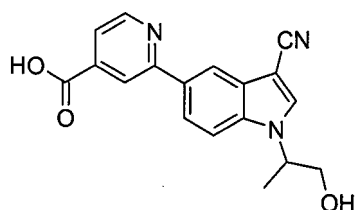
El metiléster de ácido 2-(3-ciano-1H-indol-5-il)isonicotínico (250 mg, 0,90 mmol) que se obtuvo en la Preparación 37, 2-metilsulfoniloxipropil-2-metilprop-2-enoato (500 mg, 2,25 mmol) e hidruro de sodio (78 mg, 1,8 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (140 mg, 0,34 mmol, 40% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (mezcla 1:1) d 8,86 (2H, m), 8,44 (2H, m), 8,38 (2H, m), 8,14 (2H, m), 7,78 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,05 (1H, s), 5,93 (1H, s), 5,59 (1H, m), 5,52 (1H, m), 5,35 (1H, m), 4,97 (1H, m), 4,45 (1H, s), 4,43 (1H, s), 4,38 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,03 (6H, s), 1,88 (3H, m), 1,82 (3H, m), 1,70 (2H, d), 1,34 (2H, d).

Masa (EI) 404 ($M^+ + 1$).

Preparación 40: síntesis del ácido 2-[3-ciano-1-(hidroxipropan-2-il-indol-5-il)isonicotínico

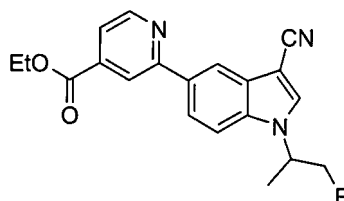
76



Al metiléster de ácido 2-{3-ciano-1-[1-(metacriloxi)propan-2-il]-indol-5-il}isonicotínico (140 mg, 0,34 mmol) que se obtuvo en la Preparación 39, se agregaron tetrahidrofurano (5,0 mL), agua (5,0 mL) y metanol (5,0 mL), y se disolvieron. Se incorporó hidróxido de sodio (280 mg, 6,8 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, para obtener un sólido que luego se filtró para obtener el compuesto del título (96 mg, 0,29 mmol, 86% de rendimiento).

Masa (EI) 322 ($M^+ + 1$).

Preparación 41: síntesis de etiléster de ácido 2-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico



El ácido 2-[3-ciano-1-(hidroxipropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico (96 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en la Preparación 40 se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 mL),

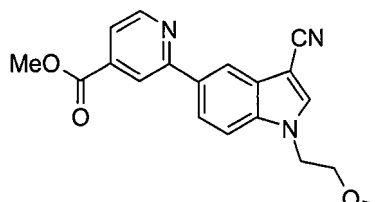
y allí se agregaron carbonato de potasio (62 mg, 0,43 mmol) y bromoetano (0,07 mL, 0,86 mmol). La solución se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener etiléster de ácido 2-[3-ciano-1-(hidroxipropán-2-il-indol-5-il)isonicotínico (70 mg, 0,20 mmol, 67% de rendimiento). Allí se agregó diclorometano (4 mL), luego trifluoruro de (dimetilamino)azufre (0,04 mL, 0,30 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, se agregó acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (39 mg, 0,11 mmol, 55% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (mezcla 1:1) d 8,84(2H, m), 8,43(2H, m), 8,36(2H, s), 8,14(1H, m), 8,12(1H, m), 7,79(2H, m), 7,71(1H, m), 7,49(1H, m), 5,09~4,28(6H, m), 4,47(4H, q), 1,70(3H, d), 1,46(6H, t), 1,38(3H, d).

Masa (EI) 352 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 42: síntesis de metiléster de ácido 2-[3-ciano-

1-(2-metoxietil)-indol-5-il]isonicotínico

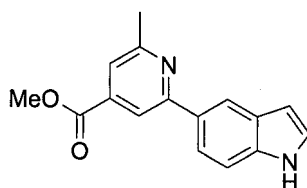


El metiléster de ácido 2-(3-ciano-1H-indol-5-il)isonicotínico (65 mg, 0,023 mmol) que se obtuvo en la Preparación 37 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (44 mg, 0,13 mmol, 57% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,85(1H, dd), 8,43(1H, m), 8,37(1H, m), 8,12(1H, dd), 7,78(1H, dd), 7,75(1H, s), 7,52(1H, d), 4,35(2H, t), 4,02(3H, s), 3,74(2H, t), 3,35(3H, s).

Masa (EI) 336 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 43: síntesis de metiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)-6-metilisonicotínico



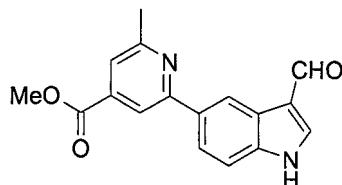
El metiléster de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (1 g, 5,38 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo

procedimiento que el empleado en la Preparación 36 para obtener el compuesto del título (420 mg, 1,57 mmol, 29% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,35(1H, m), 8,22(1H, br), 7,94(1H, dd), 7,59(1H, m), 7,48(2H, m), 6,65(1H, m), 3,98(3H, s), 2,70(3H, s).

Masa (EI) 267 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 44: síntesis de metiléster de ácido 2-(3-formil-1H-indol-5-il)-6-metilisonicotínico

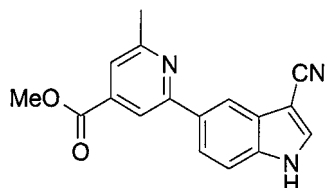


El metiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)-6-metilisonicotínico (420 mg, 1,57 mmol) que se obtuvo en la Preparación 43 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (1) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (350 mg, 1,18 mmol, 75% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 10,12(1H, s), 8,93(1H, s), 8,89(1H, br), 8,20(1H, d), 8,13(1H, dd), 7,89(1H, d), 7,65(1H, s), 7,53(1H, d), 4,00(3H, s), 2,71(3H, s).

Masa (EI) 295 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 45: síntesis de metiléster de ácido 2-(3-ciano-1H-indol-5-il)-6-metilisonicotínico

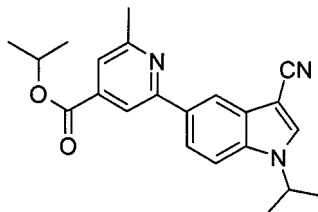


El metiléster de ácido 2-(3-formil-1H-indol-5-il)-6-metilisonicotínico (350 mg, 1,18 mmol) que se obtuvo en la Preparación 44 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (2) de la Preparación 2, para obtener metiléster de ácido 2-{3-[(E,Z)-hidroxiiminometil]-1H-indol-5-il}-6-metilisonicotínico. Este compuesto se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en el Proceso (3) de la Preparación 2, para obtener el compuesto del título (220 mg, 0,76 mmol, 64% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,32(1H, s), 8,18(1H, s), 8,04(1H, s), 7,95(1H, d), 7,72(1H, s), 7,65(1H, d), 4,00(3H, s), 2,71(3H, s).

Masa (EI) 292 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 46: síntesis de isopropiléster de ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-6-metilisonicotínico

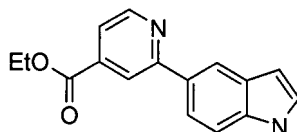


El metiléster de ácido 2-(3-ciano-indol-5-il)-6-metilisonicotínico (100 mg, 0,34 mmol) que se obtuvo en la Preparación 45 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 5, para obtener el compuesto del título (80 mg, 0,22 mmol, 64% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,44 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,75 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,53 (1H, d), 5,32 (1H, m), 4,60 (1H, m), 2,82 (3H, s), 1,60 (6H, d), 1,37 (6H, d).

Masa (EI) 362 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 47: síntesis de etiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)isonicotínico



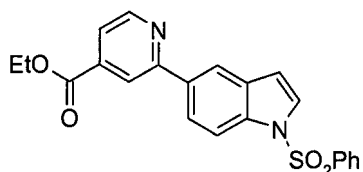
El etiléster de ácido 2-bromoisonicotínico (2 g, 8,66 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 1, para obtener el compuesto del título (1,4 g, 5,25 mmol, 60% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,81 (1H, d), 8,35 (3H, br), 7,94 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,25 (1H, m), 6,65 (1H, m), 4,45 (2H, q), 1,44 (3H, t).

Masa (EI) 267 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 48: síntesis de etiléster de ácido 2-[1-

(fenilsulfonil)-indol-5-il]isonicotínico

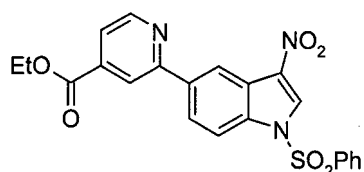


El etiléster de ácido 2-(1H-indol-5-il)isonicotínico (1,4 g, 5,25 mmol) que se obtuvo en la Preparación 47 se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron hidruro de sodio (460 mg, 10,5 mmol) y cloruro de fenilsulfonilo (0,8 mL, 6,3 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se secó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (1,2 g, 2,95 mmol, 56% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8,81(1H, dd), 8,29(1H, m), 8,22(1H, m), 8,11(1H, d), 8,02(1H, dd), 7,89(2H, m), 7,76(1H, dd), 7,61(1H, d), 7,54(1H, m), 7,44(2H, t), 6,76(1H, d), 4,45(2H, q), 1,44(3H, t).

Masa (EI) 407 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 49: síntesis de etiléster de ácido 2-[3-nitro-1-(fenilsulfonil)-indol-5-il]isonicotínico

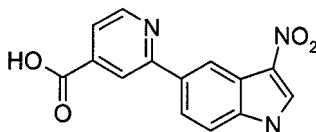


El etiléster de ácido 2-[1-(fenilsulfonil)-indol-5-il]isonicotínico (300 mg, 0,73 mmol) que se obtuvo en la Preparación 48 se disolvió en anhídrido acético (4 mL) y allí se agregó lentamente ácido nítrico (90%, vapores rojos, 0,1 mL, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (100 mL). Se agregó acetato de etilo (100 mL) para separar la capa orgánica que después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido resultante se filtró para obtener el compuesto del título (330 mg, 0,72 mmol, 99% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9,12 (1H, d), 8,76 (1H, d), 8,67 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,11 (1H, m), 8,05 (2H, m), 7,71 (1H, t), 7,60 (2H, t), 4,55 (2H, t), 1,49 (3H, t).

Masa (EI) 452 ($\text{M}^+ + 1$).

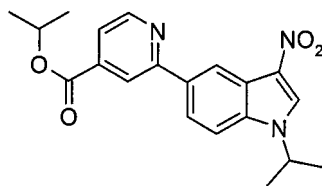
Preparación 50: síntesis de ácido 2-(3-nitro-1H-indol-5-il)isonicotínico



El etiléster de ácido 2-[3-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-5-yl]isonicotínico (330 mg, 0,72 mmol) que se obtuvo en la Preparación 49 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 40, para obtener el compuesto del título (200 mg, 0,7 mmol, 97% de rendimiento).

Masa (EI) 284 ($M^+ + 1$).

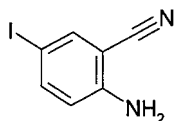
Preparación 51: síntesis de isopropiléster de ácido 2-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-yl)isonicotínico



El ácido 2-(3-nitro-1H-indol-5-yl)isonicotínico (200 mg, 0,7 mmol) que se obtuvo en la Preparación 50 se disolvió en acetonitrilo (5 mL). Se agregaron carbonato de cesio (450 mg, 1,4 mmol) y 2-yodopropano (0,7 mL, 7 mmol), y todo se agitó bajo reflujo durante 2 horas, a 80 °C. Después de completar la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (200 mg, 0,54 mmol, 80% de rendimiento).

Masa (EI) 368 ($M^+ + 1$).

Preparación 52: síntesis de 2-amino-5-yodo-benzonitrilo

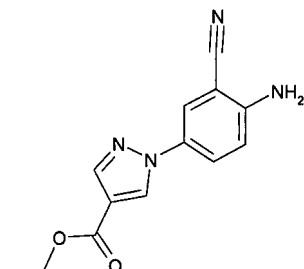


Se disolvieron 2-amino-benzonitrilo (10 g, 0,085mol) y yoduro de amonio (13,5 g, 0,094mol) en ácido acético (200 mL). Se agregó lentamente una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (5,3 mL, 0,094 mL), a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de completar la reacción, la solución de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se trató con solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El sólido obtenido usando diclorometano (10 mL) y hexano (200 mL) se filtró y se secó bajo gas nitrógeno, para obtener el compuesto del título (10 g, con un rendimiento del 48%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7,64 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 6,35 (1H, d), 4,44 (2H, br s).

Masa (EI) 245 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 53: síntesis de etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-pirazol-4-carboxílico

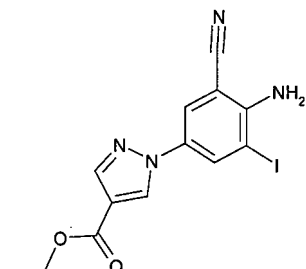


El 2-amino-5-yodo-benzonitrilo (5 g, 20 mmol) que se obtuvo en la Preparación 52 se disolvió en tolueno (40 mL). A temperatura ambiente, se agregaron etiléster de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (2,3 g, 16,7 mmol), yoduro de cobre (0,323 g, 1,7 mmol), carbonato de potasio (4,9 g, 36 mmol) y N,N-dimetil-etan-1,2-diamina (0,37 mL, 3,4 mmol) y se sometieron a reflujo durante 24 horas. La solución se filtró a través de celita usando acetato de etilo, y el solvente se destiló. El sólido obtenido usando diclorometano y metanol se filtró y se secó bajo gas nitrógeno para obtener el compuesto del título (2,95 g, con un rendimiento del 56%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,71-7,57 (2H, m), 6,84 (1H, d), 4,55 (2H, br s), 4,35-4,30 (2H, q), 1,37 (3H, t).

Masa (EI) 257 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 54: síntesis de etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-yodo-fenil)-pirazol-4-carboxílico

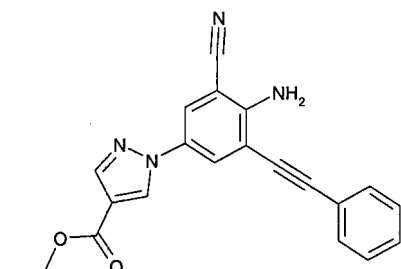


El etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-fenil)-pirazol-3-carboxílico (2,1 g, 8,2 mmol) que se obtuvo en la Preparación 53, yodo (3,1 g, 12,3 mmol) y nitrato de plata (2,55 g, 8,2 mmol) se agregaron a etanol (50 mL) y se hicieron reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la solución se filtró mediante celita usando etanol. Después de la filtración, se agregaron tiosulfato de sodio (20 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó todo el solvente. El sólido se obtuvo usando hexano y diclorometano, se filtró y se secó bajo gas nitrógeno para obtener el compuesto del título (1,5 g, 49% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,41-4,35 (2H, q), 1,42 (3H, t).

Masa (EI) 383 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 55: síntesis de etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-feniletinil)-pirazol-4-carboxílico

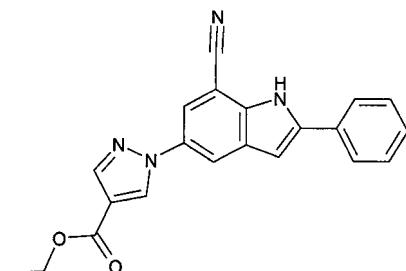


El etiléster de ácido 1-(4-Amino-3-ciano-5-yodo-fenil)-pirazol-4-carboxílico (0,038 g, 0,1 mmol) que se obtuvo en la Preparación 54, diclorobis(trifenilfosfin) paladio (0,035 g, 0,05 mmol), yoduro de cobre (2 mg, 0,01 mmol), etinil-benceno (0,055 mL, 0,5 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,5 mmol) se agregaron a tetrahidrofurano (5 mL), y se hicieron reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la solución se filtró a través de celita, usando acetato de etilo. Después de la filtración, se agregaron una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (10 mL, y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,03 g, con un rendimiento del 82%).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,29 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,41-4,35 (2H, q), 1,42 (3H, t).

Masa (EI) 357 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 56: síntesis de etiléster de ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico



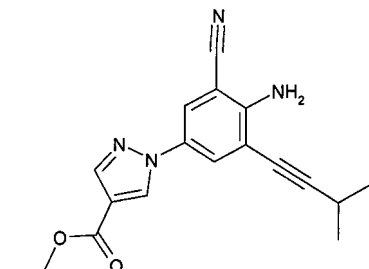
El etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-feniletinil)-pirazol-4-carboxílico (0,03 g, 0,084 mmol) que se obtuvo en la Preparación 55, se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (3 mL). A temperatura ambiente, se agregó t-butoxido de potasio (0,014 g, 0,13 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después de la reacción, se agregó acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,02 g, 67% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9,60 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,71-7,41 (5H, m), 6,94 (1H, d), 4,36-4,32 (2H, q), 1,38 (3H, t).

Masa (EI) 357 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 57: síntesis de etiléster de ácido 1-[4-amino-3-ciano-5-(3-metil-1-butinil)-fenil]-pirazol-4-carboxílico

90

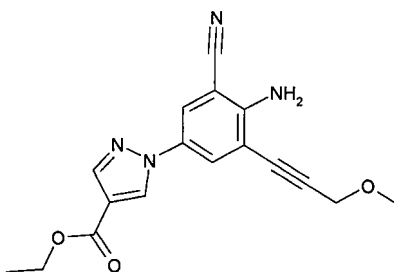


El etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-yodo-fenil)-pirazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,27 mmol) que se obtuvo en la Preparación 54 y 3-metil-1-butino (0,057 mL, 0,23 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 55, para obtener el compuesto del título (0,06 g, 69% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, d), 5,02 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 2,87-2,84 (1H, m), 1,36 (3H, t), 1,31 (6H, d).

Masa (EI) 323 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 58: síntesis de etiléster de ácido 1-[4-amino-3-ciano-5-(3-metoxi-1-propinil)-fenil]-pirazol-4-carboxílico

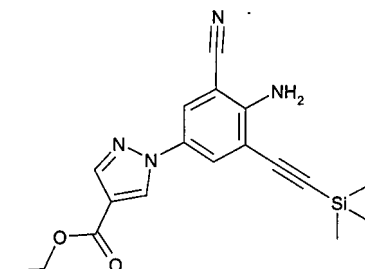


El etiléster de ácido 1-(4-Amino-3-ciano-5-yodo-fenil)-pirazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,54 mmol) que se obtuvo en la Preparación 54 y 3-metoxi-propino (0,068 mL, 0,81 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 55 para obtener el compuesto del título (0,16 g, 91% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,24 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,69 (1H, d), 4,36 (2H, s), 4,32-4,28 (2H, q), 3,44 (3H, s), 3,37 (2H, s), 1,33 (3H, t).

Masa (EI) 325 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 59: síntesis de etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-pirazol-4-carboxílico



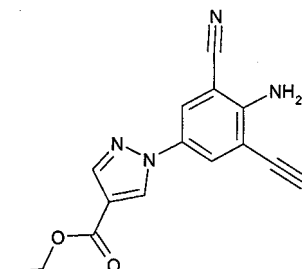
El etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-yodo-fenil)-pirazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,27 mmol) que se obtuvo en la Preparación 54 y etinil-trimetil-silano (0,057 mL, 0,41 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que el empleado en la Preparación 55,

para obtener el compuesto del título (0,16 g, 91% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,71 (1H, d), 5,09 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 1,36 (3H, t), 0,27 (9H, s).

Masa (EI) 353 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación 60: síntesis de etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-etinil-fenil)-pirazol-4-carboxílico

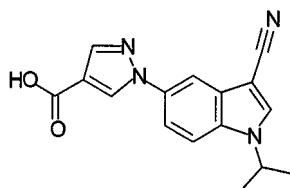


El etiléster de ácido 1-(4-Amino-3-ciano-5-trimetilsilaniletinil-fenil)-pirazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,18 mmol) que se obtuvo en la Preparación 59 se disolvió en metanol (10 mL). Se agregó carbonato de potasio (2,5 mg, 0,018 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido resultante se lavó con agua, se filtró y se secó bajo gas nitrógeno para obtener el compuesto del título (40 mg, 81% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,25 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,75 (1H, d), 5,12 (2H, br s), 4,34-4,30 (2H, q), 3,56 (1H, s), 1,37 (3H, t).

Masa (EI) 281 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 1: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico

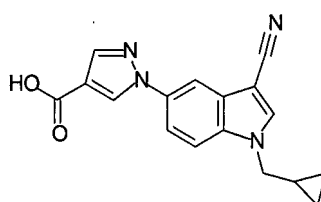


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (13,87 g, 43,03 mmol) que se obtuvo en la Preparación 3 se agregó a tetrahidrofurano (140 mL), metanol (140 mL) y una solución de hidróxido de sodio 6N (70 mL), que luego se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la reacción, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y la capa acuosa remanente se lavó con acetato de etilo. Se agregó ácido clorhídrico concentrado para acidificar la solución acuosa a pH 1. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua destilada y se secó para obtener el compuesto del título (12,09 g, 41,08 mmol, 95% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,55(1H, br), 9,10(1H, s), 8,53(1H, s), 8,16(1H, d), 8,06(1H, s), 7,90(1H, dd), 7,86(1H, d), 4,92-4,86(1H, m), 1,48(6H, d).

Masa (EI) 295 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 2: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



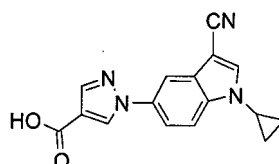
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (94,3 mg, 0,36 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,3 mL). Se agregó hidruro de sodio (55%, 22 mg, 0,50 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se incorporó bromometilciclopropano (0,04 mL, 0,41 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de hidróxido de sodio 6N (2 mL) a la solución, que luego se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (23,1 mg, 0,075 mmol, 22% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,05(1H, s), 8,40(1H, s), 8,11(1H, d), 8,01(1H, s), 7,85(1H, dd), 7,82(1H, d), 4,10(2H, d), 1,26-1,22(1H, m), 0,50-0,46(2H, m), 0,39-

0,35(2H, m).

Masa (EI) 307 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 3: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico

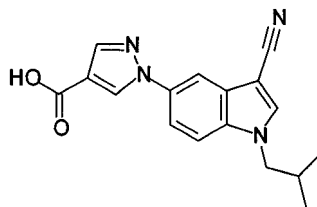


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,37 mmol) que se obtuvo en la Preparación 4 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (95 mg, 88% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 12,56(1H, b), 9,13(1H, s), 8,40(1H, s), 8,18(1H, d), 8,08(1H, s), 7,97(1H, dd), 7,74(1H d), 3,68-3,63(1H, m), 1,15-1,11(2H, m), 1,10-1,08(2H, m).

Masa (EI) 293 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 4: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-isobutil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico



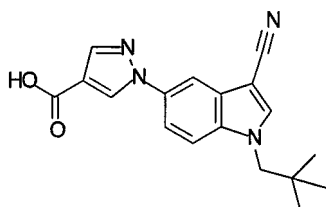
96

El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (92,3 mg, 0,33 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, hidruro de sodio (55%, 22,0 mg, 0,50 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (0,04 mL, 0,37 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto del título (25,5 mg, 0,083 mmol, 25% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 9,08(1H, s), 8,37(1H, s), 8,15(1H, d), 8,05(1H, s), 7,88(1H, dd), 7,85(1H, d), 4,10(2H, s), 2,18-2,12(1H, m), 0,83(6H, d).

Masa (EI) 309($M^+ + 1$).

Ejemplo 5: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(2,2-dimetilpropil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



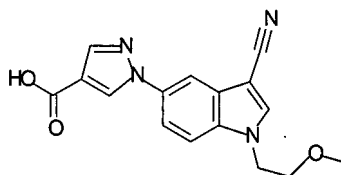
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (79,5 mg, 0,28 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, hidruro de sodio (55%, 20,0 mg, 0,46 mmol) y 1-bromo-2,2-dimetilpropano (0,04 mL, 0,32 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto del título (25,5 mg, 0,079 mmol, 28% de rendimiento).

97

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,09(1H, s), 8,31(1H, s), 8,14(1H, s), 8,05(1H, s), 7,91-7,86(2H, m), 4,11(2H, s), 0,92(9H, s).

Masa (EI) 323 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 6: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (96,7 mg, 0,34 mmol) que se obtuvo en la Preparación 2, hidruro de sodio (55%, 22,6 mg, 0,52 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (0,05 mL, 0,53 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto del título (48,0 mg, 0,155 mmol, 45% de rendimiento).

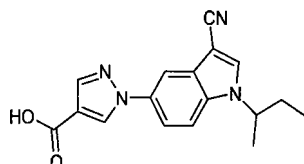
NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,09(1H, s), 8,37(1H, s), 8,18(1H, d), 8,08(1H, s), 7,93(1H, dd), 7,87(1H, d), 4,49(2H, t), 3,72(2H, t), 3,24(3H, s).

Masa (EI) 311 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 7: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico

122
131

98

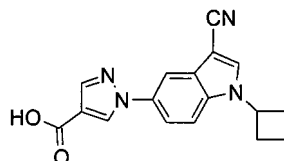


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (102 mg, 0,3 mmol) que se obtuvo en la Preparación 5, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (75 mg, 80% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,76(1H, s), 8,25(1H, s), 8,11(1H, s), 8,08(1H, s), 7,80(2H, s), 4,66(1H, m), 2,01(2H, m), 1,61(3H, d), 0,91(3H, t).

Masa (EI): 309(M+1).

Ejemplo 8: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico



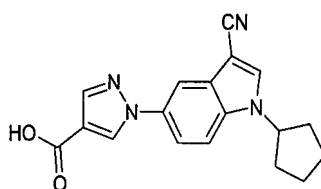
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (23 mg, 0,07 mmol) que se obtuvo en la Preparación 6, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (10 mg, 48% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD-d}_4)$ δ 8,76(1H, d), 8,21(1H, s), 8,12-8,07(2H, m), 7,81-7,72(2H, m), 4,18(1H, d), 2,67-2,52(1H,

m), 1,42-1,26 (3H, m), 0,71- 0,67 (1H, m), 0,52-0,48 (1H, m).

Masa (EI) 307 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 9: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico

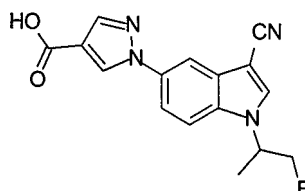


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (91 mg, 0,3 mmol) que se obtuvo en la Preparación 7, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (68 mg, 81% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,76 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,79 (2H, s), 4,99 (1H, m), 2,34 (2H, m), 2,00 (4H, m), 1,86 (2H, m).

Masa (EI): 321 ($M + 1$).

Ejemplo 10: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico



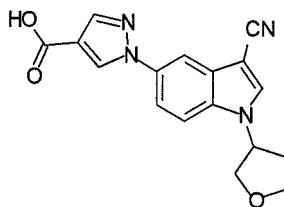
El etiléster de ácido 1-[3-Ciano-1-(1-fluoropropan-2-

il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico (56 mg, 0,16 mmol) que se obtuvo en la Preparación 10 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (48 mg, 0,15 mmol, 93% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6) (mezcla 1:1) δ 9,11(2H, s), 8,58(1H, s), 8,36(1H, s), 8,19(1H, s), 8,18(1H, s), 8,07(2H, s), 7,91(4H, m), 5,20~4,50(6H, m), 1,55(3H, d), 1,35(3H, m).

Masa (EI) 313 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 11: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(tetrahydrofurano-3-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico



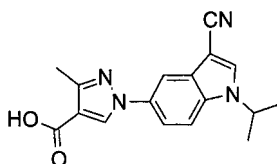
El etiléster de ácido 1-[3-ciano-1-(tetrahydrofurano-3-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,53 mmol) que se obtuvo en la Preparación 11, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,31 mmol, 72% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6) δ 9,15(1H, s), 8,42(1H, s), 8,20(1H, s), 8,09(1H, s), 7,94(2H, m), 5,40(1H, m), 4,11(1H, q), 3,97(2H, d), 3,85(1H, q), 2,60(1H, m), 2,09(1H, m).

101

Masa (EI) 323 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 12: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico

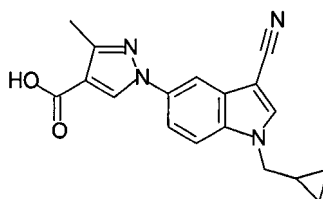


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,45 mmol) que se obtuvo en la Preparación 14, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (122 mg, 88% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 9,04(1H, s), 8,53(1H, s), 8,13(1H, s), 7,87(2H, dd), 4,92-4,89(1H, m), 2,46(3H, s), 1,50(6H, d).

Masa (EI) 309 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 13: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico



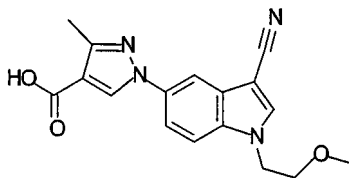
El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1H-indol-5-il)-3-

metil-pirazol-4-carboxílico (85,6 mg, 0,29 mmol) que se obtuvo en la Preparación 13, hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0,46 mmol) y bromometilciclopropano (0,04 mL, 0,41 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto del título (30,4 mg, 0,095 mmol, 33% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 9,01(1H, s), 8,47(1H, s), 8,15(1H, d), 7,91(1H, dd), 7,88(1H, d), 4,18(2H, d), 2,47(3H, s), 1,36-1,30(1H, m), 0,59-0,55(2H, m), 0,48-0,44(2H, m).

Masa (EI) 321 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 14: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico



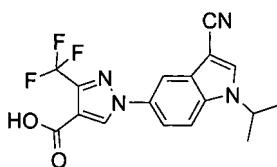
El etiléster de ácido 1-(3-Ciano-1H-indol-5-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (88,8 mg, 0,30 mmol) que se obtuvo en la Preparación 13, hidruro de sodio (55%, 20 mg, 0,46 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (0,04 mL, 0,43 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 2, para obtener el compuesto del título (63,9 mg, 0,197 mmol, 65% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR(DMSO- d_6) δ 9,01(1H, s), 8,35(1H, s),

8,14 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 4,48 (2H, t),
3,71 (2H, t), 3,24 (3H, s), 2,47 (3H, s).

Masa (EI) 325 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 15: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico

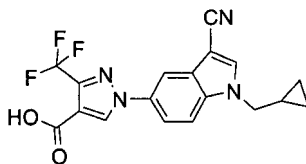


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,33 mmol) que se obtuvo en la Preparación 19, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (100 mg, 84% de rendimiento).

NMR: ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9,34 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,94 (2H, dd), 4,95-4,92 (1H, m), 1,51 (6H, d).

Masa (EI) 363 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 16: síntesis de ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico

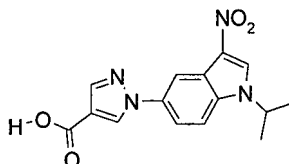


El etiléster de ácido 1-[3-Ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,33 mmol) que se obtuvo en la Preparación 20 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (91 mg, 90% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,34 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,92 (2H, dd), 4,19 (2H, d), 1,32-1,23 (1H, m), 0,56 (2H, d), 0,45 (2H, d).

Masa (EI) 375 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 17: síntesis de ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico (60,8 mg, 0,178 mmol) que se obtuvo en la Preparación 22, tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y una solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (35,8 mg, 0,114 mmol, 56% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,05 (1H, s), 8,89 (1H, s),

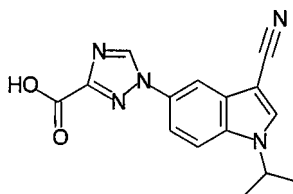
139
138

105

8,55 (1H, m), 8,08 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,95 (1H, s),
4,99-4,92 (1H, m), 1,53 (6H, d).

Masa (EI) 315 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 18: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico



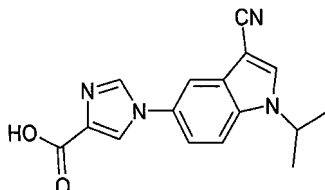
El metiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico que se obtuvo en la Preparación 25, tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y una solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (40,0 mg, 0,135 mmol, 46% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9,44 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 4,93-4,90 (1H, m), 1,49 (6H, d).

Masa (EI) 296 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 19: síntesis de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico

106

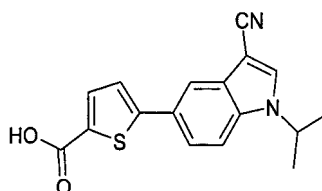


El etiléster de ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico (86 mg, 0,26 mmol) que se obtuvo en la Preparación 30 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (45 mg, 57% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 9,06 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,67 (1H, d), 4,96 (1H, m), 1,63 (6H, d).

Masa (EI): 295 (M+1).

Ejemplo 20: síntesis de ácido 5-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico

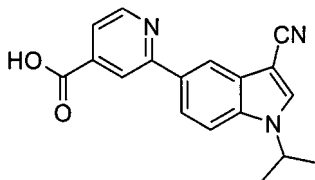


El metiléster de ácido 5-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-tiofen-2-carboxílico (183 mg, 0,56 mmol) que se obtuvo en la Preparación 35, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (130 mg, 74% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,20 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,71 (2H, s), 7,48 (1H, d), 4,91 (1H, m), 1,61 (6H, d)

Masa (EI): 311 (M+1).

Ejemplo 21: síntesis del ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)isonicotínico

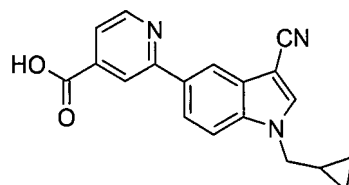


El isopropiléster de ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)isonicotínico (13 mg, 0,037 mmol) que se obtuvo en la Preparación 38 se agregó a tetrahidrofurano (1,0 mL), metanol (1,0 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1 mL), que luego se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la reacción, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 mL), y se incorporó acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (6 mg, 0,02 mmol, 54% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8,78 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,79 (1H, d), 4,95 (1H, m), 1,62 (6H, d).

Masa (EI) 306 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 22: síntesis de ácido 2-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)-indol-5-il]isonicotínico



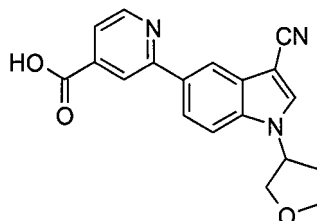
El metiléster de ácido 2-(3-ciano-indol-5-il)isonicotínico (100 mg, 0,36 mmol) que se obtuvo en la Preparación 37 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,5 mL). Se agregó hidruro de sodio (23 mg, 0,54 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó bromometil(ciclopropano) (0,05 mL, 0,54 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, a lo cual se incorporó agua destilada. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, para obtener el compuesto del título (25 mg, 0,078 mmol, 22% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,87 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 4,20 (2H, d), 1,25 (1H, m), 0,57 (2H, m), 0,47 (2H, m).

Masa (EI) 318 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 23: síntesis de ácido 2-[3-ciano-1-

(tetrahidrofurano-3-il) - indol-5-il]isonicotínico



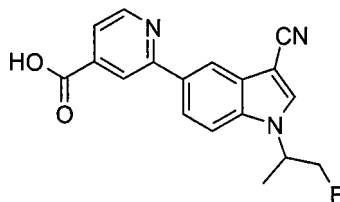
El metiléster de ácido 2-(3-ciano-indol-5-il)isonicotínico (150 mg, 0,54 mmol) que se obtuvo en la Preparación 37 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,4 mL). Se agregó hidruro de sodio (35 mg, 0,81 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó etrahidrofuran-3-il-metansulfonato (180 mg, 1,08 mmol) y se agitó bajo reflujo durante 16 horas a 50 °C. Después de completar la reacción, la solución se concentró a presión reducida, se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró para obtener metiléster de ácido 2-[3-ciano-1-(tetrahidrofurano-3-il)-indol-5-il]isonicotínico. A este compuesto se agregaron tetrahidrofurano (8 mL), metanol (8 mL) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (8 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, se agregaron una solución acuosa de cloruro de amonio saturada (5 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se separó, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (53 mg, 0,16 mmol, 30% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) d 8,87 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,33 (2H, s), 8,16 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,77 (1H, d), 5,41 (1H, m), 4,12 (4H, m), 4,00 (2H, d).

Masa (EI) 334 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 24: síntesis de ácido 2-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico

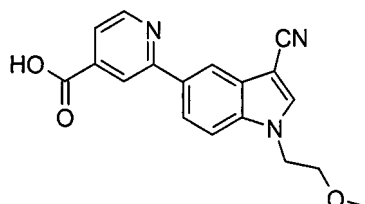


El etiléster de ácido 2-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico (39 mg, 0,11 mmol) que se obtuvo en la Preparación 41 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (23 mg, 0,071 mmol, 65% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) (mezcla 1:1) d 8,87 (2H, m), 8,42 (6H, m), 8,14 (2H, m), 7,87 (2H, m), 7,78 (2H, m), 5,20~4,48 (6H, m), 1,3 (6H, m).

Masa (EI) 324 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 25: síntesis de ácido 2-[3-ciano-1-(2-metoxietil)-indol-5-il]isonicotínico

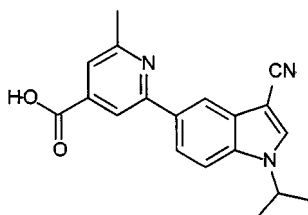


El metiléster de ácido 2-[3-ciano-1-(2-metoxietil)-indol-5-il]isonicotínico (44 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en la Preparación 42 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (40 mg, 0,12 mmol, 92% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) d 8,87(1H, d), 8,40(2H, m), 8,33(1H, s), 8,13(1H, dd), 7,84(1H, d), 7,77(1H, d), 4,49(2H, t), 3,71(2H, t), 3,23(3H, s).

Masa (EI) 322 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 26: síntesis de ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-6-metilisonicotínico



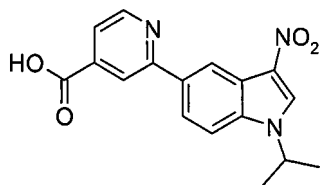
El isopropiléster de ácido 2-(3-Ciano-1-isopropil-

indol-5-il)-6- metilisonicotínico (80 mg, 0,22 mmol) que se obtuvo en la Preparación 46 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1, para obtener el compuesto del título (52 mg, 0,16 mmol, 72% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6) δ 8,54(1H, s), 8,39(1H, d), 8,20(1H, s), 8,09(1H, dd), 7,87(1H, d), 7,70(1H, s), 4,92(1H, m), 2,68(3H, s), 1,52(6H, d).

Masa (EI) 320 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 27: síntesis de ácido 2-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)isonicotínico



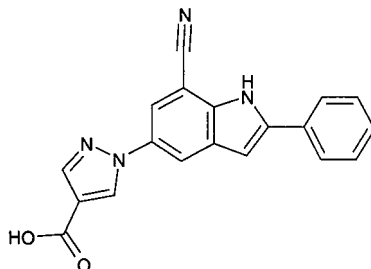
El isopropiléster de ácido 2-(1-Isopropil-3-nitro-indol-5-il)isonicotínico (200 mg, 0,54 mmol) que se obtuvo en la Preparación 51 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento empleado en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 0,23 mmol, 42% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6) δ 8,91(2H, m), 8,88(1H, d), 8,36(1H, s), 8,18(1H, dd), 7,95(1H, d), 7,79(1H, dd), 4,99(1H, m), 1,57(6H, d).

Masa (EI) 326 ($M^+ + 1$).

146

Ejemplo 28: síntesis de ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico



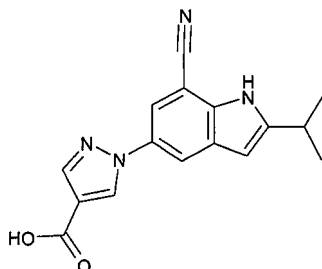
El etiléster de ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico (0,02 g, 0,056 mmol) que se obtuvo en la Preparación 56 se agregó a tetrahidrofurano (3,0 mL), metanol (3,0 mL) y a una solución de hidróxido de sodio 6N (1 mL), que luego se hicieron reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después la reacción, se agregaron una solución de cloruro de amonio saturada (5 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (0,01 g, 54% de rendimiento).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8,42 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77-7,46 (5H, m), 6,93 (1H, s).

Masa (EI) 329 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 29: síntesis de ácido 1-(7-ciano-2-isopropil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico

114

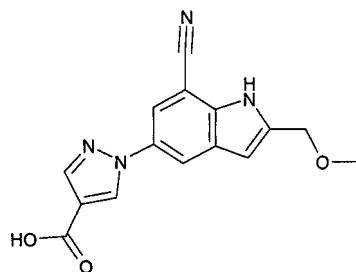


El etiléster de ácido 1-[4-amino-3-ciano-5-(3-metil-1-butinil)-fenil]-pirazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,18 mmol) que se obtuvo en la Preparación 57 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 56 y el Ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,015g).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,18 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,72 (1H, s), 6,33 (1H, s), 3,10 (1H, m), 1,35 (6H, d).

Masa (EI) 295 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 30: síntesis de ácido 1-(7-ciano-2-metoximetil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-[4-amino-3-ciano-5-(3-metoxi-1-propinil)-fenil]-pirazol-4-carboxílico (0,16 g, 0,49

148

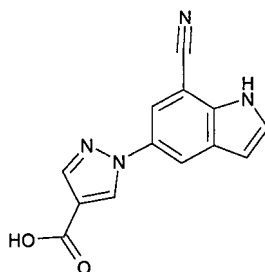
115

mmol) que se obtuvo en la Preparación 58, se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 56 y Ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,05g).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 10,95 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,78 (1H, d), 6,53 (1H, s), 4,57 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Masa (EI) 297 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 31: síntesis de ácido 1-(7-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico



El etiléster de ácido 1-(4-amino-3-ciano-5-etinil-fenil)-pirazol-4-carboxílico (35 mg, 0,13 mmol) que se obtuvo en la Preparación 60 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Preparación 56 y Ejemplo 28, para obtener el compuesto del título (15mg).

NMR: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 11,01 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,06 (2H, s), 7,82 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,61 (1H, s).

Masa (EI) 253 ($\text{M}^+ + 1$).

Experimento 1: actividad de inhibición de xantina-oxidasa

150
149

Se incubó xantina- oxidasa derivada de la leche bovina durante 3 minutos con los compuestos de prueba y se determinó la velocidad inicial de formación de ácido úrico agregando la xantina del sustrato. La velocidad inicial del compuesto de prueba en cada concentración se convirtió al índice de inhibición porcentual, sobre la base de la velocidad inicial en ausencia de inhibidor, por lo cual la concentración de inhibidor necesaria para el 50% de inhibición se calculó como valores IC₅₀. De acuerdo con la presente invención, se desarrollaron compuestos que muestran valores de IC₅₀ contra la xantina-oxidasa de la leche bovina en el nivel de nM. La tabla 1 representa las actividades inhibitorias contra la xantina-oxidasa de los compuestos de prueba.

Tabla 1

Compuesto (Ejemplo No.)	IC ₅₀ (nM)
1	3,4
2	2,8
3	6
4	4,5
5	5
6	3,8
7	6,7
8	6,9

154

150

117

Compuesto (Ejemplo No.)	IC ₅₀ (nM)
9	4,6
10	5,2
11	5,4
12	11,6
13	4,8
14	12
15	29200
16	21300
17	4,6
18	13
19	24
20	4,7
21	6,2
22	2,1
23	10
24	6,2
25	8,5
26	3940
27	11
28	24
29	5
30	17
31	40

Experimento 2: ensayo de xantina-oxidasa in vivoActividad reductora de ácido úrico en el plasma y el hígado
(modelo de alto contenido de ácido úrico inducido por el
ácido oxínico en ratas)

Para estimar la capacidad de bajar el ácido úrico plasmático que presentan los compuestos de acuerdo con la presente invención, se llevaron a cabo unos experimentos usando un modelo de alto contenido de ácido úrico inducido por el ácido oxínico.

Se administraron intraperitonealmente 300 mg/kg de oxonato de potasio, suspendidos en una solución de carboximetilcelulosa al 0,8%, a unas ratas SD macho, cuyo peso corporal era de 200 g (grupo de control, grupo de administración del compuesto). Una hora después de la administración de ácido oxínico, se administraron por vía oral 10 mg/kg de los compuestos de prueba disueltos en una solución de polietilenglicol 400:etanol (2:1) (grupo de administración del compuesto), y después de un período de una hora, se tomaron muestras de sangre. Se separó el plasma de la sangre obtenida de esta manera, y se cuantificó la concentración de ácido úrico en el plasma utilizando LC-MS/MS. La figura 1 y 2 representan los resultados de la concentración de ácido úrico plasmático y el índice de inhibición del ácido úrico plasmático, respectivamente.

Mediante el presente experimento, se verificó una

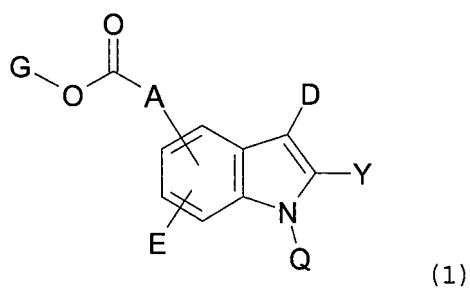
excelente actividad reductora del ácido úrico plasmático por acción de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el índice de inhibición del ácido úrico del compuesto del Ejemplo 1 (10 mg/kg) luego de transcurrida 1 hora de la administración oral (poniendo el nivel de ácido úrico plasmático del grupo normal como una inhibición de 100% y el nivel de ácido úrico plasmático del grupo de control como el 0% de inhibición) fue del 60%, un efecto inhibitorio más que excelente.

Según se revela por los experimentos anteriores, los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención ejercen un excelente efecto inhibitorio en la xantina-oxidasa. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse como un agente para el tratamiento y la prevención de las enfermedades relacionadas con la xantina-oxidasa humana tales como hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, nefropatía, inflamación, enfermedad articular, enfermedad intestinal inflamatoria, etc.

Los expertos en la técnica podrán realizar varias aplicaciones y modificaciones sobre la base de la descripción anterior, dentro del alcance de la presente invención.

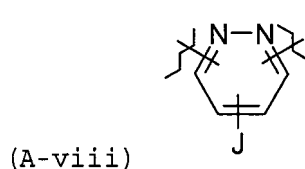
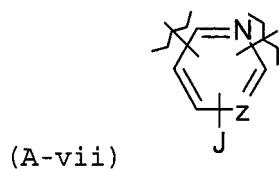
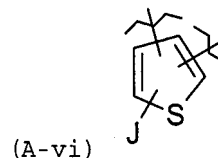
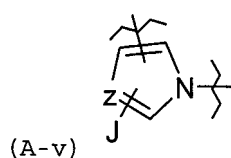
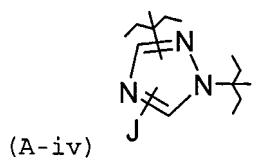
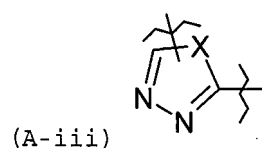
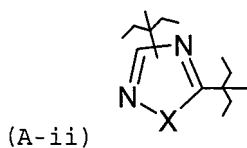
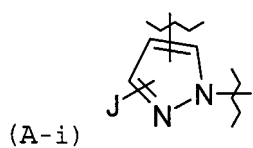
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula (1):



en la fórmula (1) anterior,

A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii y A-viii:



en la cual

J representa hidrógeno, halógeno, o halógeno-alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido,

X representa O o S,

Z representa C o N,

E representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o insustituido,

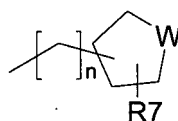
D representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, halógeno-alquilo C_1-C_6 sustituido o insustituido, $-CHO$, o $-CH=N-OH$,

Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i, Q-ii y Q-iii-1 a Q-iii-9:

(Q-i) hidrógeno;

(Q-ii) alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica;

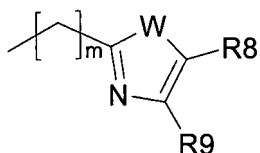
(Q-iii-1)



(donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o insustituido, y n denota un número entero de 0~3);

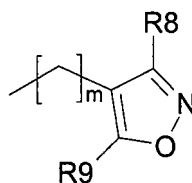
(Q-iii-2)

156
155



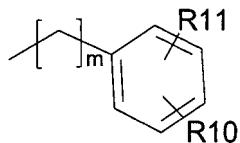
(donde W representa O o S, R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-3)



(donde R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

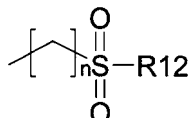
(Q-iii-4)



(donde R10 y R11, cada uno de ellos, representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

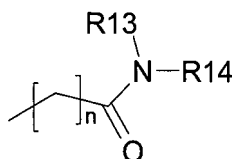
(Q-iii-5)

123



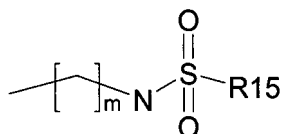
(donde R12 representa alquilo inferior sustituido o insustituido o un grupo aromático, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-6)



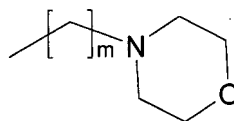
(donde R13 y R14, cada uno de ellos, representa alquilo inferior sustituido o insustituido o, junto con el grupo N al cual están unidos, pueden formar un heterociclo de 3 a 7 miembros, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-7)



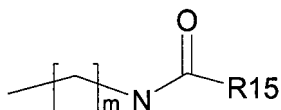
(donce R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-8)



(donde m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-9)



(donde R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

Y representa hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica, alcoxi C₁-C₆ sustituido o insustituido, o un grupo aromático o heteroaromático sustituido o insustituido, and

G representa hidrógeno o representa alquilo sustituido o insustituido, saturado o insaturado y de cadena recta, ramificada o cíclica, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i a Q-iii-8:

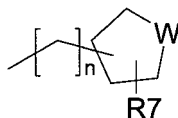
(Q-i) hidrógeno;

(Q-ii) alquilo C₁-C₈ que está sustituido o insustituido por un grupo seleccionado entre halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₇ y O-R₆, donde R₆ representa alquilo C₁-C₇;

159
158

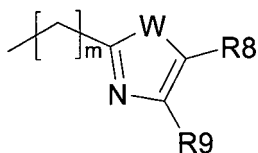
125

(Q-iii-1)



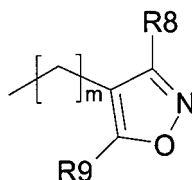
(donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno, o alquilo inferior sustituido o insustituido, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-2)



(donde W representa O o S, R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

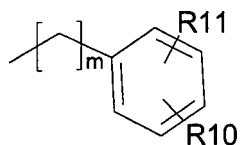
(Q-iii-3)



(donde R8 y R9, cada uno de ellos, representa hidrógeno o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

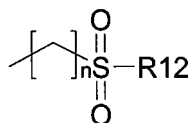
(Q-iii-4)

126



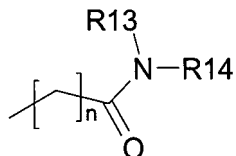
(donde R10 y R11, cada uno de ellos, representa hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-5)



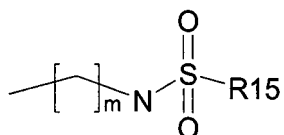
(donde R12 representa alquilo inferior sustituido o insustituido o un grupo aromático, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-6)



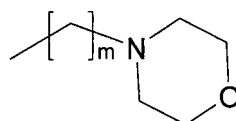
(donde R13 y R14, cada uno de ellos, representa alquilo inferior sustituido o insustituido o, junto con el grupo N al cual están unidos, pueden formar un heterociclo de 3 a 7 miembros, y n denota un número entero de 0~3);

(Q-iii-7)



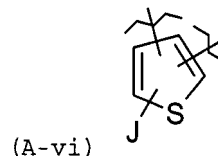
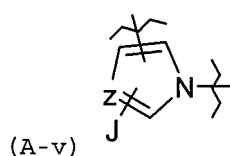
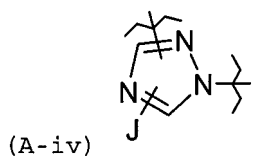
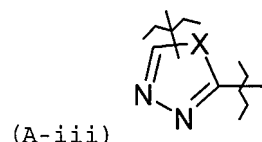
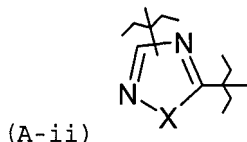
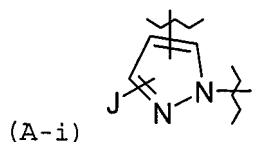
(donde R15 representa alquilo inferior sustituido o insustituido, y m denota un número entero de 1~3);

(Q-iii-8)

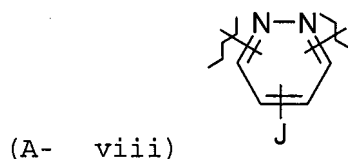
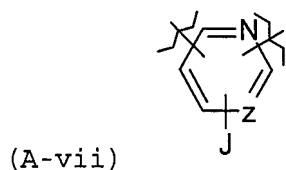


(donde m denota un número entero de 1~3), sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i, A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi, A-vii y A-viii:



162
161



donde

J representa alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido con halógeno,

X representa O o S y

Z representa C o N, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

4. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales E representa hidrógeno, halógeno, ciano o nitro, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales D representa halógeno, ciano, nitro, o -CHO, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

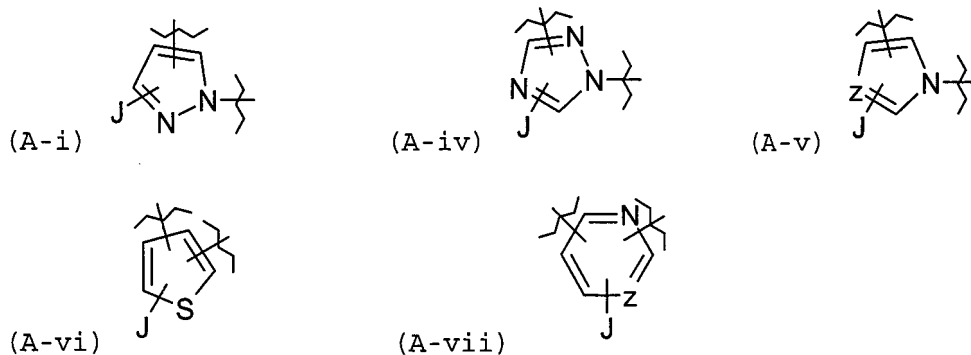
6. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales Y representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , C_1-C_7 -alcoxi-alquilo C_1-C_7 , o grupo aromático, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales G representa hidrógeno, sales

farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los cuales:

A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i, A-iv, A-v, A-vi y A-vii:



donde

J representa alquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido con halógeno,

X representa O o S y

Z representa C o N,

E representa hidrógeno o ciano,

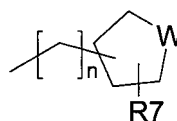
D representa ciano o nitro,

Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i, Q-ii y Q-iii-1:

(Q-i) hidrógeno;

(Q-ii) alquilo C₁-C₈ que está sustituido o insustituido por un grupo seleccionado entre halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ y O-R₆, donde R₆ representa alquilo C₁-C₄;

(Q-iii-1)



(donde W representa O o S, R7 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y n denota un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, C₁-C₄-alcoxi-alquilo C₁-C₄ o fenilo y

G representa hidrógeno, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales se seleccionan entre los siguientes grupos:

1. ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;

2. ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

3. ácido 1-[3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

4. ácido 1-(3-ciano-1-isobutil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;

5. ácido 1-[3-ciano-1-(2,2-dimetilpropil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

6. ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

7. ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-

105
16A

4-carboxílico;

8. ácido 1-[3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

9. ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;

10. ácido 1-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico;

11. ácido 1-[3-ciano-1-(tetrahydrofurano-3-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico;

12. ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;

13. ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;

14. ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;

15. ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico;

16. ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico;

17. ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;

18. ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-1,2,4-triazol-3-carboxílico;

19. ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico;

466
165

20. ácido 5-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-
tiofen-2-carboxílico;

21. ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)isonicotínico;

22. ácido 2-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)-indol-5-il]isonicotínico;

23. ácido 2-[3-ciano-1-(tetrahydrofurano-3-il)-indol-5-il]isonicotínico;

24. ácido 2-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]isonicotínico;

25. ácido 2-[3-ciano-1-(2-metoxietil)-indol-5-il]isonicotínico;

26. ácido 2-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)-6-metilisonicotínico;

27. ácido 2-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)isonicotínico;

28. ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;

29. ácido 1-(7-ciano-2-isopropil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;

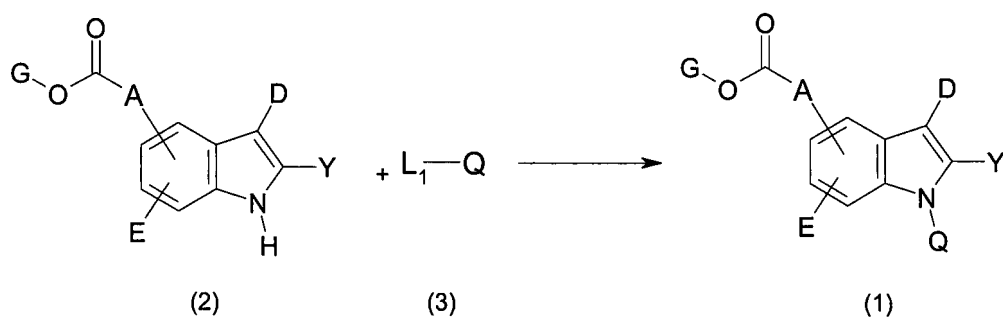
30. ácido 1-(7-ciano-2-metoximetil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico y

31. ácido 1-(7-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico, sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos.

166

10. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables o los isómeros de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema de reacción 1



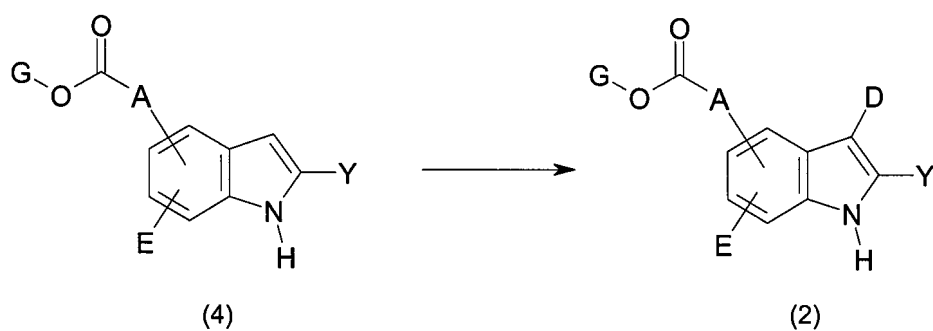
en el anterior esquema de reacción (1),

A, D, E, G, Y y Q son tales como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición de que Q no sea hidrógeno, y

L₁ representa un grupo de partida.

11. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables o los isómeros de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema de reacción 2

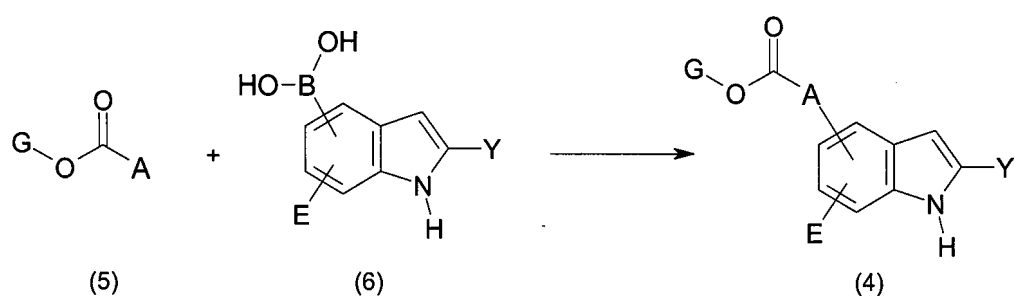


en el anterior esquema de reacción (2),

A, D, E, G e Y son tales como se definen de acuerdo con la reivindicación 1, siempre y cuando D no sea hidrógeno.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual los compuestos de la fórmula (4) utilizados como material de partida se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema de reacción 3



en el anterior esquema de reacción (3),

A, E, G e Y son tales como se definen de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Una composición farmacéutica para la inhibición de xantina-oxidasa, la cual comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables o los isómeros de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1; y (b) portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, que se utiliza para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la xantina-oxidasa humana.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación

no
169

14, en la cual las enfermedades relacionadas con la xantina-oxidasa humana se seleccionan del grupo que consiste en hiperuricemia, gota, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, complicaciones de diabetes, nefropatía, inflamación, enfermedad articular y enfermedad intestinal inflamatoria.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual las complicaciones de la diabetes se seleccionan del grupo que consiste en hiperlipidemia, aterosclerosis, obesidad, hipertensión, retinosis e insuficiencia renal.

47
170

RESUMEN

NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO INHIBIDORES DE LA XANTINA- OXIDASA, MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son eficaces como un inhibidor para la xantina-oxidasa, a un proceso para preparar los mismos y a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos.

172
171

Figura 1

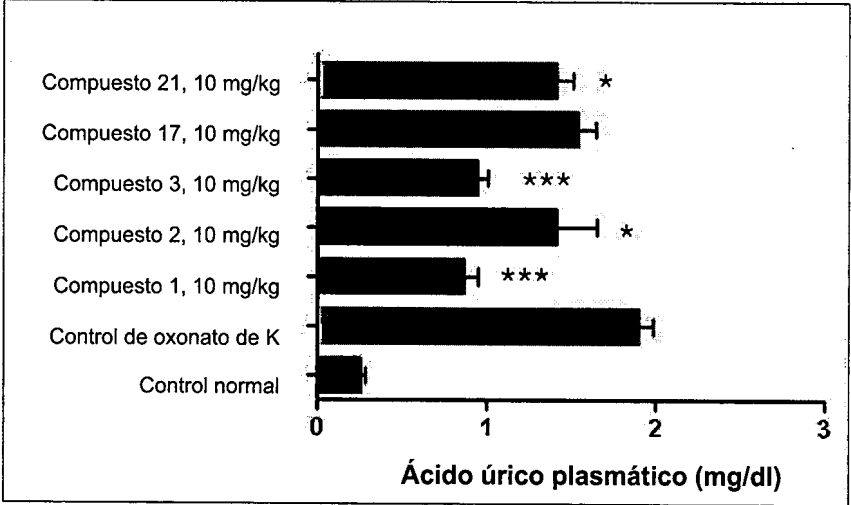
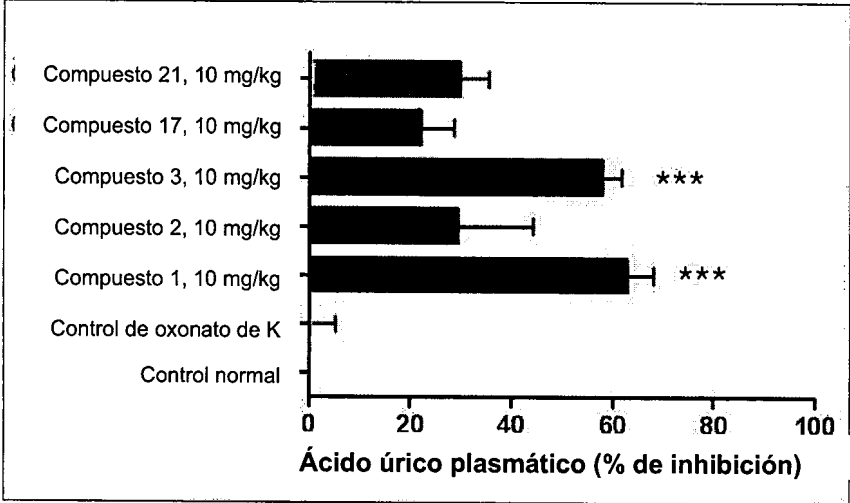


Figura 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2010/006760**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***C07D 403/02(2006.01)i, C07D 209/04(2006.01)i, A61K 31/40(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i*

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/02; A61K 31/404; C07D 213/79; C07D 209/42; C07D 213/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), google scholar

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008-126898 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 23 October 2008 See claims 1-20	1-16
A	WO 2007-043457 A1 (ASTELLAS PHARMA INC. et al.) 19 April 2007 See the whole document	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 JUNE 2011 (29.06.2011)

Date of mailing of the international search report

29 JUNE 2011 (29.06.2011)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro,
Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Shin Chang Hoon

Telephone No. 82-42-481-8406



173

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2010/006760

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008-126898 A1	23. 10. 2008	AU 2008-239017 A1	23. 10. 2008
		CA 2682391 A1	23. 10. 2008
		CN 101679251 A	24. 03. 2010
		EP 2133332 A1	16. 12. 2009
		KR 10-2009-0128488 A	15. 12. 2009
		MX 2009010966 A	02. 11. 2009
		US 2010-0056521 A1	04. 03. 2010
		WO 2008-126898 A1	23. 10. 2008
WO 2007-043457 A1	19. 04. 2007	AU 2006-300422 A1	19. 04. 2007
		CA 2621038 A1	19. 04. 2007
		CN 101282934 A	08. 10. 2008
		CN 101282934 A0	08. 10. 2008
		DE 602006018635 D1	13. 01. 2011
		EP 1932832 A1	18. 06. 2008
		EP 1932832 A4	03. 06. 2009
		IL 189895D0	07. 08. 2008
		KR 10-2008-0051157 A	10. 06. 2008
		KR20080051157A	10. 06. 2008
		NO 20082106 A	06. 05. 2008
		RU 2008118156 A	20. 11. 2009
		US 2009-0018104 A1	15. 01. 2009
		US 7816558 B2	19. 10. 2010
		WO 2007-043457 A1	19. 04. 2007

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 31 January 2012 (31.01.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC10016-LG	
International application No. PCT/KR2010/006760	International filing date (day/month/year) 04 October 2010 (04.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LG LIFE SCIENCES LTD. East Tower, LG Twin Tower 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu Seoul 150-010 Republic of Korea	State of Nationality KR	State of Residence KR
	Telephone No. 82-2-6924-3404	
	Facsimile No. 82-2-6924-3054	
	E-mail address sinclair@lgls.com	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LG LIFE SCIENCES LTD. LG Gwanghwamun Bldg., 92 Sinmunno 2-ga, Jongno-gu Seoul 110-062 Republic of Korea	State of Nationality KR	State of Residence KR
	Telephone No. 2-6924-3409	
	Facsimile No. 2-6924-3054	
	E-mail address sejinm@lgls.com ☒ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

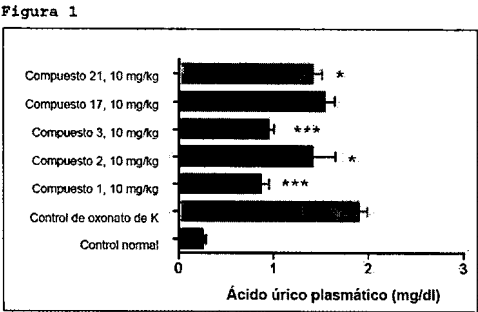
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lachavanne Mylene
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 01

126
125

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 10-2009-0095363 07/10/2009 KR		(51) Int Cl: C07D 403/002 (71) Solicitante(s) LG LIFE SCIENCES LTD. (72) Inventor(es) JEONG UK SONG Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/05/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/10/2010 No. de solicitud PCT/KR2010/006760		(87) Publicación internacional Fecha: 14/04/2011 N° publicación: WO 2011/043568 A3	
(54) Titulo: NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO INHIBIDORES DE LA XANTINA-OXIDASA, MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE			

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son eficaces como un inhibidor para la xantina-oxidasa, a un proceso para preparar los mismos y a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de los mismos.



Sobre

con

Artas

Marzo 12 de 2012 - 07:29:51

178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0024907

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157717630	09/03/2012	64.070.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00	170.000.00
			\$170.000.00

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

Responsable: [Signature]

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-049241- -00000-0000
Fecha: 2012-03-23 11:56:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

Cólo: 13548-841-009-7-

179

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0022757
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 07:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716591	02/03/2012	45.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			===== \$5.000.00 =====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-049241- -00000-0000
Fecha: 2012-03-23 11:56:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

Colo: 13528-841-009-7-

180

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0022758
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 07:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157716591	02/03/2012	45.270.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			<u>\$5.000.00</u>
			=====

SON: ****CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE****

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-049241- -00000-0000
Fecha: 2012-03-23 11:56:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

Cc10: 13548-841-009-7



No. 12-049241- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:56:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	