

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049248- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 12:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ DERIVADO DE ANILLO HETEROCÍCLICO FUSIONADO

Y USO DEL MISMO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO _____ OSAKA, JAPÓN

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 12-049248- -00000-0000**Fecha: 2012-03-23 12:01:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 281

ación

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka,
JapónDomicilio: Osaka,
Japón**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Satoshi SASAKI**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón**2. Yuta TANAKA**c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/064413Fecha: 25 de agosto de 2010Publicación Internacional No. WO 2011/024872 A1Fecha: 03 de marzo de 2011**6****Título (54)****DERIVADO DE ANILLO HETEROCÍCLICO FUSIONADO Y USO DEL MISMO****7****Clasificación Internacional (51) C07D 471/004****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP
JP

(32) Fecha

26 de agosto de 2009
27 de enero de 2010

(31) Número de Solicitud

2009-195770
2010-015644**9**Comprobante de pago No.: 12-0024978Fecha: 12 de marzo de 2012Comprobante de pago No.: 12-0024865Fecha: 12 de marzo de 2012Comprobante de pago No.: 12-0024866Fecha: 12 de marzo de 2012

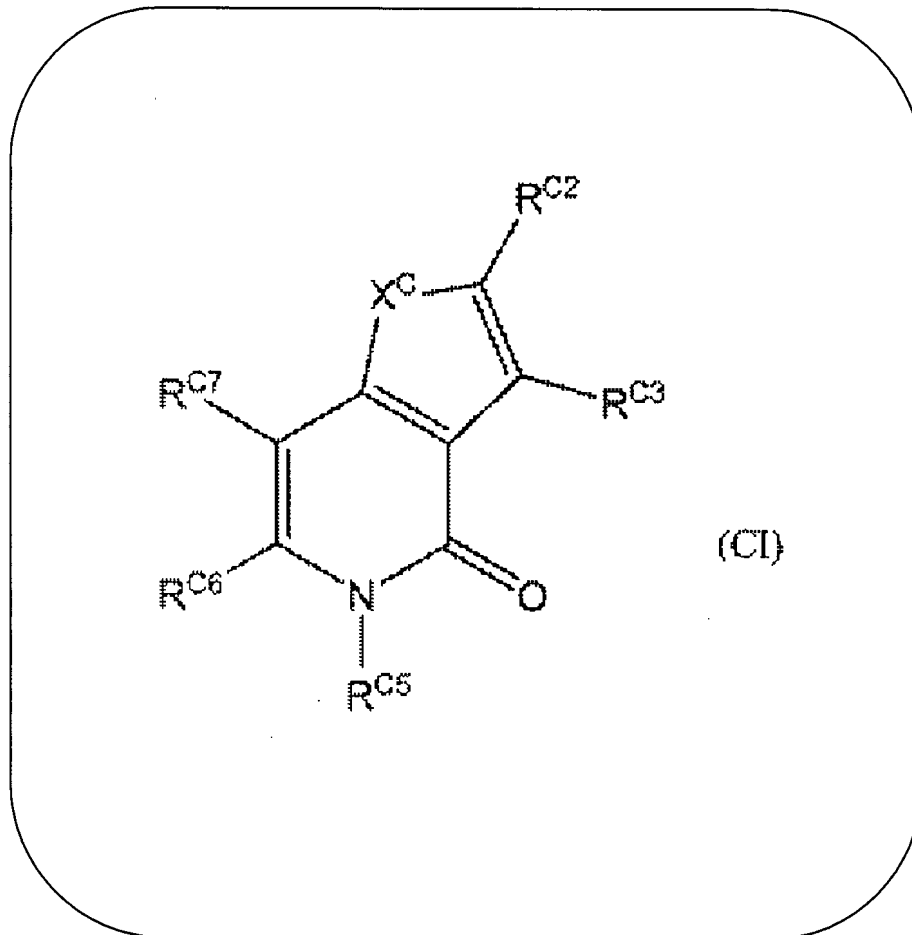
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$60.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
- ☐ 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 2011/024872 A1.
- ☒ 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



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia Solé Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/024872 A1

Descripción:

Páginas 249 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Listado de secuencias.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
0808C

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante 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, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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 u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, exercise or not jurisdiction, especially those administrative, administrative and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

COMO NO A LA FOTOCUPO DE CIRCULO DE
BOGOTA A LA FOTOCUPO DE LA
FOTOCUPO A LA FOTOCUPO DE LA
QUE SE TIENDE LA FOTOCUPO
27 FEB 2012
AMPARO QUINTERO CARTURO
NOTARIA

6
promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

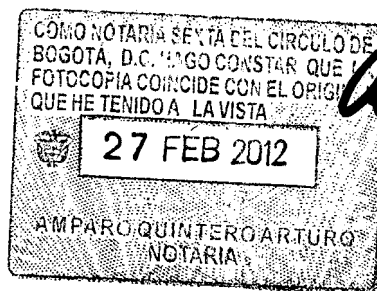
Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by _____

Hiroshi Akimoto
Firma Signature

Hiroshi Akimoto Ph. D.
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer





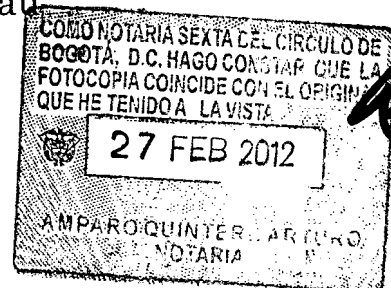
REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





COMPROBANTE DE LA RECEPCION DE
COPIA DEL DOCUMENTO QUE LA
FOTOCOPIA DEL DOCUMENTO ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA MANO
27 FEB 2012
M. P. ROQUINTE, ARTUR
NOTARIA



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

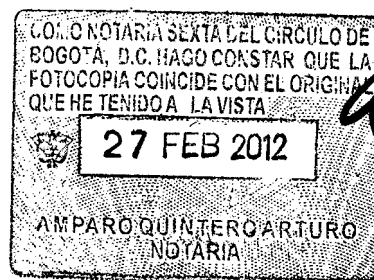
9. Seal/stamp:

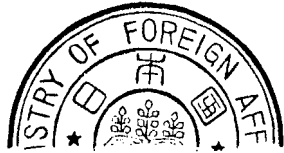


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

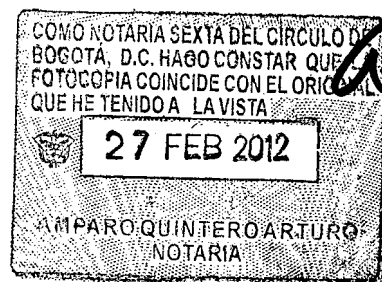
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣



NOTA: EL DUEÑO DE LA COPIA DEBE VERIFICAR QUE LA
COPIA CORRESPONDE AL ORIGINAL
DE LA FOTOCOPIA. LA VISTA
27 FEB 2012
MR. ROQUINTERO ARJURO
NOTARIA



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~6412~~ = 6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

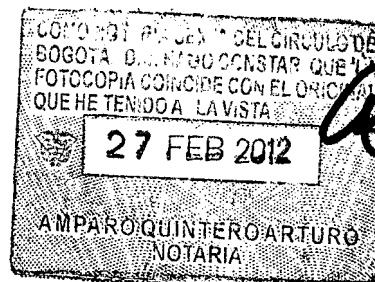
(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A 9009149

RELACIONES
PRIVAS
085
MAY 14
JEFES DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
2005 FEB -14 A 2:37
2003
27 FEB 2012
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

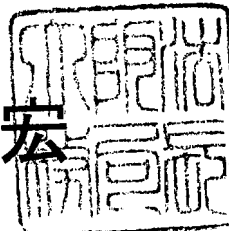
平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMINTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Director Ejecutivo

Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004



Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

13
Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

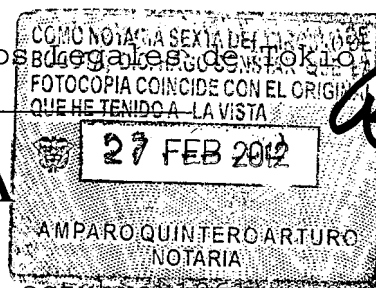
El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de lo que se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTANDER
 RECIBO. HAGO CONSTAR QUE LA(S) FOLIA(S)
Diego Ferrer
 ORDENADO CON LA FOLIA(S) CITADA(S)
 EL (DIA) EN ESTE (MES) DE
 SANTANDER DE COLOMBIA. 08 FEB 2005
 CORPACAJES CIVILES

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 8 P 2:40

UCB

REALIZACIONES
 CIVILES D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
 BOGOTA D.C.
 Notario Sexto
 CANTON DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

313305

Diego Ferrer
 RECIBO DE LA FOLIA(S) CITADA(S)
 DOCUMENTO DESEMPERAR
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
 BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA
 COPIA QUE ME ENTREGA DE CON EL ORIGINAL
 FOLIA(S) CITADA(S) LA VISTA
 27 FEB 2012
 NOTARIO SEXTO
 BOGOTA

Certificado

- 5. en Osaka
- 6. DIC 17 DE 2004
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

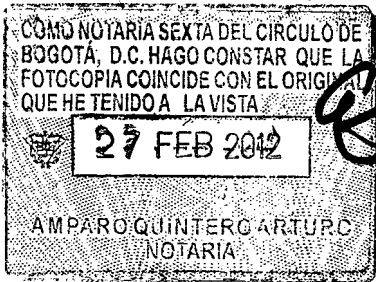
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuō-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SE TO DEL CIRCUITO DE SANTIA
 ROLANDO HAGO CONSTAR QUE LA SI FIRMADO
Diego Varas
Diego
 SANTIAGO DE LOS CABALLEROS, S. A. S. ASADOR
 DEL GOBIERNO DE NARIÑO
 SANTIAGO DE LOS CABALLEROS
 08 FEB 2005



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005-02-08 12:39

ucs

REALIZACIONES
 S. A. S.

LA HISTORIA DE

213301

Diego Varas
 REALIZACIONES
 S. A. S.
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SE TO DEL CIRCUITO DE SANTIA
 ROLANDO HAGO CONSTAR QUE LA SI FIRMADO
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 27 FEB 2012
 AMPARO QUINTERO
 NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

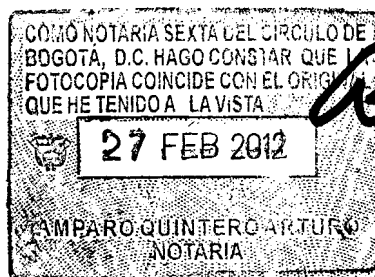
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

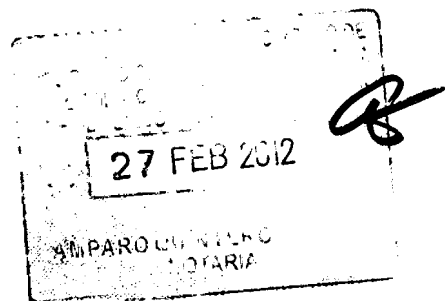
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Concurrido(aron) *Guillermo Fuenes*
Williamson Luz Clemente
Suarez de Paz
 Quien(ase) exhibió(aron) la(s) C.C.
 438019 TP 31929
 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Guillermo Fuenes
Luz Clemente Suarez de Paz



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 3 月 3 日(03.03.2011)

(10) 国際公開番号
WO 2011/024872 A1

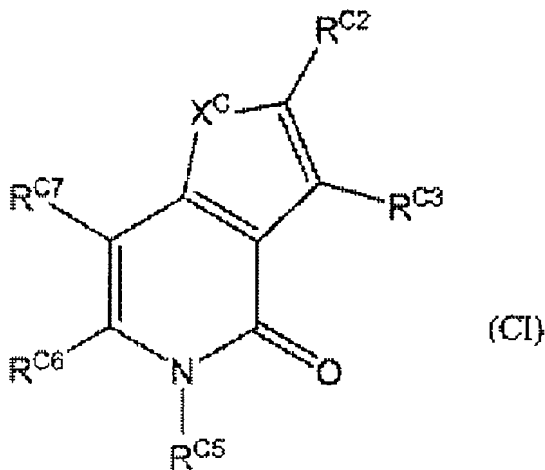
- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/064413
- (22) 国際出願日: 2010 年 8 月 25 日(25.08.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-195770 2009 年 8 月 26 日(26.08.2009) JP
特願 2010-015644 2010 年 1 月 27 日(27.01.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐々木 聡 (SASAKI, Satoshi) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つくば市和台 1 0 番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 田中 雄太(TANAKA, Yuta) [JP/JP]; 〒

- 3004293 茨城県つくば市和台 1 0 番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KR, 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) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC RING DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合複素環誘導体およびその用途



(57) Abstract: Disclosed are: a fused heterocyclic ring derivative having a potent Smo-inhibiting activity; and use of the fused heterocyclic ring derivative. Specifically disclosed are: a compound represented by formula (CI) [wherein each symbol is as defined in the description] or a salt thereof; and a medicinal agent comprising the compound or a prodrug thereof, which can be used as a Smo inhibitor or a prophylactic or therapeutic agent for cancer.

(57) 要約: 本発明は、強力な Smo 阻害活性を示す縮合複素環誘導体およびその用途を提供する。具体的には、本発明は、式 (CI) [式中、各記号は明細書本文と同意義である] で表される化合物またはその塩、ならびに、Smo 阻害剤、癌の予防または治療剤である、当該化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬に関する。

WO 2011/024872 A1

WO 2011/024872 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

DERIVADO DE ANILLO HETEROCÍCLICO FUSIONADO Y USO DEL MISMO

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un derivado heterociclo fusionado y uso del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad fuerte inhibitoria de Smo y es útil para la profilaxis o tratamiento del cáncer y similares, y el uso del mismo.

10 Antecedentes de la Invención

 El estudio de la morfogénesis durante la etapa de desarrollo ha sido conducido basado en la selección de la variante utilizando *Drosophila*. Se encontró el gen Hedgehog (hh) como uno de los genes que ocasionan anormalidad morfológica del embrión de *Drosophila* debido a una mutación del mismo. El producto del gen Hedgehog (Hh) es una proteína secretoria, la cual es producida como un precursor de aproximadamente 45 kDa y luego dividido, debido a la autólisis, entre un dominio del lado de la terminal-N de 20 kDa, el cual es un principio activo principal, y un dominio lateral de la terminal-C de 25 kDa. El dominio lateral de la terminal-N de 20 kDa, el cual es un principio activo principal, es modificado mediante ácido graso en la terminal-N y colesterol en la terminal-C del mismo. El sistema de transducción de señal Hedgehog es formado por un grupo de proteínas que se describirá más adelante. El receptor

Hh es parchado (Ptch), el cual es una proteína de tipo de doce transmembranas. El Ptch actúa en el (Smo) Suavizado, el cual es una proteína de tipo transmembrana de siete, y suprime la función de Smo en ausencia del Hh. Cuando el Hh está
5 enlazado a un Ptch de receptor, la supresión del Smo es liberada y el Smo es activado. La señal producida por la activación del factor de transcripción del compuesto Ci activa el Smo, el cual regula la expresión del grupo del gen involucrado en la morfogénesis (Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 12, páginas
10 503 a 511, 2002).

Una trayectoria correspondiente al sistema de transducción de señal Drosophila Hedgehog ha sido confirmado también en los mamíferos. En los humanos, por ejemplo, son conocidos tres tipos del producto del gen, el hedgehog sónico
15 (Shh), el hedgehog indio (Ihh) y el hedgehog del desierto (Dhh), es sabido que corresponden a la Drosophila Hh, y pasan por la modificación posterior a la traducción como el Drosophila Hh (Cell, volumen 103, páginas 371 a 374, 2000). En el Shh humano un principio activo 19 kDa es disociado de una proteína
20 precursora de 45 kDa por medio de autólisis, y el ácido graso es agregado a la terminal-N del mismo, y el colesterol es agregado a la terminal-C del mismo (J. Biol Chem., volumen 273, páginas 14037 a 14045, 1998). Dicha modificación es considerada esencial para el mantenimiento de la actividad Shh
25 y, por ejemplo, se logró una actividad mejorada 40 veces

mediante la adición de ácido palmítico al Shh humano recombinante de *Escherichia coli* libre de la modificación de la terminal-N con ácido graso, y una actividad aumentada 160 veces fue lograda mediante la adición de ácido mirístico al mismo (Biochemistry, volumen 40, páginas 4359 a 4371, 2001). Por otra parte, conforme un gen humano correspondiente al Smo de Drosophila, el Smo humano es conocido, y como un gen humano correspondiente a la Drosophila Ptch, 2 tipos de Ptch1 y Ptch2 son conocidos. Además, el factor de transcripción es correspondiente a la Ci de Drosophila es considerado que es Gli en los humanos, y 3 tipos de Gli1, Gli2, y Gli3 son conocidos (Nature Rev. Cancer, volumen 2, páginas 361 a 372, 2002). Los Shh/Ihh/Dhh enlazados cada uno al Ptch1 y activan el Smo inhibiendo el enlace entre Ptch1 y Smo. También están enlazados al Shh/Ihh/Dhh además de la Ptch2, Hip1, Gas1 y Cdo/Boc, además de la Ptch1, y regulan la activación del Smo. Una transducción de señal del Smo induce la localización nuclear del Gli1 y Gli2, y activa su transcripción de Gli1 (Curr. Opin. Cell Biol., volumen 19, páginas 159 a 165, 2007).

La señal Hedgehog está involucrada en la morfogénesis en las etapas de desarrollo también en los mamíferos. En los humanos por ejemplo, los pacientes con Holoprosencefalia, la cual es una anomalía congénita de desarrollo, mostró mutación en el Shh (Nat. Genet., volumen 14, páginas 357 a 360, 1996). Además, un compuesto natural derivado de

Ciclopamina del *hellebore* blanco conocido como un compuesto que induce el Ciclopus en las ovejas (Am. J. Vet. Res., volumen 24, páginas 1164 a 1175, 1963) fue confirmado que inhibe el Smo como un mecanismo de acción del mismo (Development, volumen 125, páginas 3553 a 3562, 1998). Además, los ratones con Shh eliminado fueron preparados, y su fenotipo se encontró que incluía Ciclopus, de la malformación de las extremidades (Nature, volumen 383, páginas 407 a 413, 1996), y la malformación de la placa neural (Cell, volumen 111, páginas 63 a 75, 2002).

La señal Hedgehog es inherentemente una señal de desarrollo, la cual es promovida en los tejidos de tumor y funciona como una proliferación de células cancerosas y una señal de sobrevivencia. La señal Hedgehog es considerada que funciona para el crecimiento y sobrevivencia de las células cancerosas en un modo autocrino, o funciona entre las células cancerosas y las células intersticiales de cáncer de un modo paracrino, en tejidos de tumor (Nat. Rev. Drug Discov., volumen 5, páginas 1026 a 1033, 2006). En un modo autocrino, funciona para crecimiento y mantenimiento de las células cancerosas, por medio de la activación de transcripción por el Gli-1, mediante el control del ciclo de células anormal debido a la expresión aumentada de la Ciclina D y la expresión disminuida de p21, la promoción de señal de proliferación mediante la activación de la trayectoria EGFR y similar. Por otra parte,

debido a que el Shh expresado en las células cancerosas actúa en el Smo de las células cancerosas intersticiales, los factores de crecimiento tales como factor-1 de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento de fibroblasto, factor de crecimiento derivado de plaquetas y similares son transmitidas de las células intersticiales de cáncer, a las células de cáncer, y funcionan para el crecimiento y sobrevivencia de las células cancerosas. También es considerado que la promoción del VEGF, la trayectoria del PDGF y similares por medio del Gli-1 promueve la angiogénesis de tumor (Clin Cancer Res., volumen 12, páginas 5924 a 5928, 2006). Para el mecanismo de promoción de la señal Hedgehog, un cáncer en el cual la señal de Hedgehog es promovida debido a la mutación del Ptch1 y un cáncer el cual es promovido mediante la sobreexpresión del Shh, el cual es uno de los ligandos que han sido reportados (Nature Rev. Cancer, volumen 3, páginas 903 a 911, 2003), un cáncer en el cual la señal Hedgehog es promovida debida a la mutación, del cáncer de célula basal y el meduloblastoma son conocidos, y la mutación del Ptch1 observada en estos cánceres activan la señal Hedgehog de una manera independiente del ligando (Am. J. Med. Gen., volumen 123A, páginas 5 a 28, 2003). Como un cáncer en el cual la señal Hedgehog es promovida mediante la sobreexpresión del Shh, el cáncer pancreático (Nature, volumen 425, páginas 846 a 851, 2003) y similares han sido reportados. En un ratón transgénico

el cual el Shh es expresado forzosamente en el páncreas, la señal Hedgehog es sugerida para estar involucrada no solamente en el crecimiento y mantenimiento del cáncer, sino también en el proceso carcinogenético, ya que una lesión similar PanIN en las etapas iniciales del progreso del cáncer fue encontrada en el páncreas (Nature, volumen 425, páginas 851 a 856, 2003). Además, la señal Hedgehog es considerada que funciona para el crecimiento y sobrevivencia de las células de origen del cáncer, y juega un rol clave en las metástasis o la recurrencia postoperatoria de tumor y similares (Trends Cell Biol., volumen 17, páginas 438 a 447, 2007).

Como el inhibidor de la señal Hedgehog, son conocidos los siguientes. Ciclopamina, la cual es un compuesto inhibitorio de Smo que ocurre de manera natural, ha sido reportado que muestra un efecto supresivo de crecimiento de tumor en el glioma (Development, volumen 128, páginas 5201 a 5212, 2001) y similares. Como un compuesto sintético de bajo peso molecular inhibiendo el Smo, han sido reportados el CUR-61414 (Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A., volumen 100, páginas 4616 a 4621, 2003) y el SANT-1, 2, 3, 4 (Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. volumen 99, páginas 14071 a 14076, 2002). Como para el anticuerpo inhibitorio de la señal Hedgehog, ha sido reportado que la administración de un anticuerpo anti-Shh a un ratón rasurado portador del cáncer transplantado con la línea de célula HT-29 de cáncer colo-rectal ocasionó la regresión del

cáncer (Documento WO 2004/020599).

Los Documentos de Patente del 1 al 5 describen compuestos heterociclos fusionados.

Lista de Documentos

5 Documentos de Patente

Documento de Patente 1: Documento WO 01/64639

Documento de Patente 2: Documento WO 02/12189

Documento de Patente 3: Documento WO 03/059884

Documento de Patente 4: Documento WO 2005/081960

10 Documento de Patente 5: Documento WO 2006/030032

Breve Descripción de la Invención

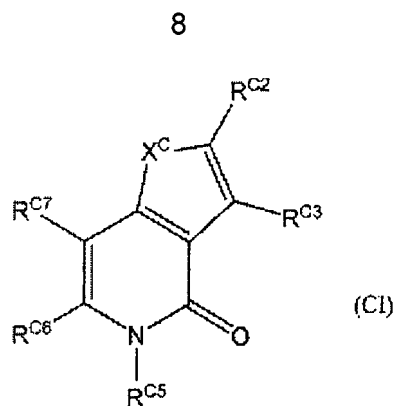
Problemas a ser Solucionados por la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una actividad superior inhibitoria Smo,
15 baja toxicidad y es lo suficientemente satisfactorio como un producto farmacéutico.

Medios para Solucionar los Problemas

Los inventores actuales condujeron estudios intensos en un intento para solucionar los problemas anteriormente
20 mencionados y descubrieron que un compuesto representado por la fórmula siguiente y una sal del mismo tienen una actividad superior inhibitoria de Smo, la cual tiene como resultado la terminación de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo
25 siguiente. [1] compuesto representado por la fórmula:



5 en donde

X^C es NR^{C1} , es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente
sustituyentes;

10 R^{C3} es un grupo hidroxil que tiene opcionalmente
sustituyentes;

R^{C5} es un grupo cíclico que tiene opcionalmente
sustituyentes;

15 R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente
sustituyentes;

R^{C7} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un
grupo C_{1-6} alquilo, o una sal del mismo (en la presente
descripción, algunas veces para ser abreviado como
"compuesto (CI)");

20 [2] el compuesto o sal anteriormente mencionado [1], en
donde X^C es NR^{C1} en donde R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un
grupo C_{1-6} alquilo;

R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2
seleccionados de:

25 (1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene

substituyente(s),

(2) un grupo C_{2-6} alquínilo que opcionalmente tiene substituyente(s),

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene
5 substituyente(s);

(4) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(5) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene substituyente(s);

10 R^{C3} es un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado;

R^{C5} es:

(1) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene substituyente(s); o

(2) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene
15 substituyente(s);

R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo; y

R^{C7} es un átomo de hidrógeno;

[3] el compuesto o sal del [2] anteriormente mencionado, en donde X^C es NR^{C1} en donde R^{C1} es metilo;

20 [4] 6-etil-5-(4-fluorofenilo)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal del mismo;

[5] 6-etil-5-(4-fluorofenilo)-N-[1-(hidroxiacetilo)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-
25 c]piridina-2-carboxamida o sal del mismo;

[6] 3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenilo)-N-[1-(hidroxiacetilo)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal del mismo;

[7] es un profármaco del compuesto o sal de cualquiera de los compuestos del [1] al [6] anteriormente mencionados;

[8] un medicamento que comprende el compuesto o sal de cualquiera de los compuestos del [1] al [6] anteriormente mencionados o un profármaco del mismo;

[9] el medicamento del medicamento [8] mencionado anteriormente, el cual es un inhibidor de Smo;

[10] el medicamento [8] anteriormente mencionado, el cual es un agente para la profilaxis o tratamiento del cáncer;

[11] un método para la profilaxis o tratamiento del cáncer en un mamífero, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o sal de cualquiera de los compuestos del [1] al [6] mencionados anteriormente o un profármaco de los mismos al mamífero; y

[12] el uso de compuesto o sal de cualquiera de los compuestos del [1] al [6] anteriormente mencionados o un fármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento del cáncer.

Efecto de la Invención

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una opción fuerte inhibitoria de Smo, puede proporcionar un agente útil clínicamente para la profilaxis o tratamiento del

cáncer, un inhibidor de crecimiento del cáncer y un agente supresor de metástasis del cáncer.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se explica con detalle más adelante.

5 En la presente descripción, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente descripción, el "grupo C₁₋₆ alquilo" significa por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 10 sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₂₋₆ alquenilo" significa por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-15 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₂₋₆ alquinilo" 20 significa, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₁₋₆ alcoxi" significa 25 por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,

isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente halogenado" significa, por ejemplo, un grupo C₁₋₆ alcoxi que tiene opcionalmente un átomo(s) de halógeno (preferentemente de 1 a 5 átomos de halógeno, más preferentemente de 1 a 3 átomos de halógeno) en posicione(s) sustituibles.

En la presente descripción, el "grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo" significa, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, ter-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo" significa, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C₃₋₈ cicloalquilo" significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o similares.

En la presente descripción, el "C₃₋₈ cicloalcano" significa, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano o similares.

En la presente descripción, el "C₃₋₆ cicloalcano" significa, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano,

ciclohexano o similares.

En la presente descripción, el "grupo C_{3-8} cicloalquenilo" significa, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo),
5 ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-il, 3-ciclohexen-1-ilo) o similares.

En la presente descripción, el "grupo C_{6-10} arilo" significa, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o similares.

10 En la presente descripción, el " C_{6-10} areno" significa, por ejemplo, benceno, naftaleno o similares.

En la presente descripción, el "grupo C_{7-13} aralquilo" significa, por ejemplo, bencilo, fenetilo, naftilmetilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo C_{6-10} aril-carbonilo"
15 significa, por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo o similares.

En la presente descripción, el "grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros) o un grupo
20 heterocíclico no aromático (por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros).

En la presente descripción, el "grupo heterocíclico aromático" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico y un grupo heterocíclico aromático fusionado.

25 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático

monocíclico incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que contiene, un átomo que constituye un anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 hetero átomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Los ejemplos de los mismos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo) tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-6-

ilo) y similares.

Los ejemplos de los grupos heterocíclicos aromáticos fusionados incluyen un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros anteriormente mencionados y un C₆₋₁₀ areno fue condensado; y un grupo derivado del anillo fusionado en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros anteriormente mencionados son condensados. Los ejemplos específicos del mismo incluyen quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ejemplo, 3-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), benzoisotiazolilo (por ejemplo, 3-benzoisotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), isoindolilo (por ejemplo, isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-5-ilo),

indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo [5,1-c] [1,2,4]triazin-3-ilo) y similares.

En la presente descripción, el "grupo heterocíclico no aromático" significa un grupo heterocíclico no aromático monocíclico y un grupo heterocíclico no aromático fusionado.

Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático monocíclico incluye un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros), como un anillo que constituye los átomos además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen azetidínilo (por ejemplo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo), pirrolidínilo (por ejemplo, 1-pirrolidínilo, 2-pirrolidínilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo), morfolínilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolínilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-

piperazinilo, 3-piperazinilo, oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), dihidropiranilo (por ejemplo, 2,3-dihidropiran-2-ilo, 2,3-dihidropiran-3-ilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), dihidrotiopiranilo (por ejemplo, dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-óxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-óxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dióxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dióxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo,

3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (por ejemplo, dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropiridin-2-ilo, tetrahidropiridin-3-ilo, tetrahidropiridin-4-ilo) y similares. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros mencionado anteriormente y un C₆₋₁₀ areno son condensados; un grupo derivado del anillo fusionado en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 4 a 7 miembros anteriormente mencionados son condensados; un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros anteriormente mencionado y un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros mencionado anteriormente son condensados; y un grupo en donde el grupo anteriormente mencionado es parcialmente saturado. Los ejemplos específicos del mismo incluyen dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo),

tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), azabicciclohexilo (por ejemplo, 2-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-ilo) y similares.

En la presente descripción el "heterociclo" significa un heterociclo aromático (por ejemplo, un heterociclo aromático de 5 a 12 miembros) o un heterociclo no aromático (por ejemplo, de un heterociclo no aromático de 4 a 12 miembros).

En la presente descripción, el "heterociclo aromático" significa un heterociclo aromático monocíclico y un heterociclo aromático fusionado.

Los ejemplos del heterociclo aromático monocíclico incluyen un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 hetero átomos seleccionados de un átomo

de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Los ejemplos del mismo incluyen furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares.

Los ejemplos del heterociclo aromático fusionado incluyen un heterociclo aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un anillo fusionado en donde, el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros anteriormente mencionado y un C₆₋₁₀ areno son condensados; y un anillo fusionado en donde los heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros anteriormente mencionados son condensados. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, bencimidazol, benzotriazol, indol, isoindol, indazol, pirrolopirazina, (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina), imidazopiridina (por ejemplo, 2H-imidazo[1,2-a]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina), tienopiridina (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridina, imidazopirazina (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazina), pirazolopiridina (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina), pirazolotiofeno (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofeno), pirazolotriacina (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triacina) y similares.

En la presente descripción, el "heterociclo no aromático" significa un heterociclo no aromático monocíclico y un heterociclo no aromático fusionado.

Los ejemplos del heterociclo no aromático monocíclico
5 incluyen un heterociclo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que contienen, como un átomo constituyente del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 hetero átomos seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un
10 átomo de nitrógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, oxazolina, tiazolina, imidazolina, dioxol, dioxolano, dihidrooxadiazol, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, tiopirano,
15 dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, 1-óxidotetrahidrotiopirano, 1,1-dióxidotetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano, pirazolidina, pirazolina, tetrahidropirimidina, dihidrotriazol, tetrahidrotriazol, azepano, dihidropiridina, tetrahidropiridina y similares.

Los ejemplos del heterociclo no aromático fusionado
20 incluyen un heterociclo no aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un anillo fusionado en donde el heterociclo no aromático monocíclico fusionado de 4 a 7 miembros mencionado anteriormente y el C₆₋₁₀ areno son condensados; un anillo fusionado en donde el heterociclo no
25 aromático monocíclico de 4 a 7 miembros anteriormente

40

mencionado son condensados; un anillo fusionado en donde el heterociclo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros anteriormente mencionado y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros son condensados; y un anillo en

5 donde el anillo anteriormente mencionado es parcialmente saturado. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen dihidroindol (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol), dihidroisoindol (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol), dihidrobenzofurano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran), tetrahydrobenzofurano (por

10 ejemplo, 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran), dihidrobenzodioxina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina), dihidrobenzodioxepina (por ejemplo 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina), cromeno, dihidrocromeno (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromeno), dihidroquinolina (por ejemplo, 1,2-

15 dihidroquinolina), tetrahydroquinolina (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, dihidroisoquinolina (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolina), tetrahydroisoquinolina (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina), dihidroftalazina (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazina), azabicyclohexano (por ejemplo, 2-

20 azabicyclo[3.1.0]hexano) y similares.

En la presente descripción, el "heterociclo que contiene nitrógeno" significa, por ejemplo, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros, como un anillo que constituye un átomo además de los átomos de carbono, al menos un átomo de

25 nitrógeno, y opcionalmente de manera adicional contiene de 1 a

2 hetero átomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Los ejemplos preferibles del heterociclo que contiene nitrógeno incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina,
5 morfolina, tiomorfolina, tiazolina, oxazolidina y similares.

En la presente descripción, el "grupo heterociclil-carbonilo" significa un grupo carbonilo substituido por el "grupo heterocíclico" anteriormente mencionado. Los ejemplos específicos del grupo heterociclil-carbonilo incluyen
10 pirrolilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tienilcarbonilo, furilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, tetrahidrobenzo [c] azepinilcarbonilo,
15 tetrahidroisoquinolinilcarbonilo y similares.

En la presente descripción, el "grupo C₃₋₈ cicloalquil-carbonilo" significa, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo o similares.

20 En la presente descripción, los ejemplos del sustituyente que el grupo C₁₋₆ alquilo del "grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" opcionalmente incluye sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo Sustituyente A. Aunque el número de los sustituyentes no es
25 particularmente limitado siempre que sea un número

substituible, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser el mismo o diferentes.

Grupo de Substituyentes A:

- 5 (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo ciano;
- (3) un grupo nitro;
- (4) un grupo hidroxilo;
- (5) un grupo carboxi;
- 10 (6) un grupo C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente tiene de 1 a 3 substituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente tiene de 1 a 3
- 15 átomos de halógeno,
- (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (e) un grupo oxo;
- (7) un grupo C₆₋₁₀ arilo que opcionalmente tiene de 1 a 3
- 20 substituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- 25 (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene de 1

a 3 átomos de halógeno;

(8) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo hidroxí,
 (c) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y

- (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene de 1
10 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
15 (b) un grupo hidroxí,
 (c) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

- (d) un grupo C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

- 20 (e) un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 hidroxí, y

- (f) un grupo oxo;

(10) un grupo amino que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

- 25 (a) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de

1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno,

5 (ii) un grupo hidroxil, y

(iii) un grupo C_{6-10} arilo,

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

10 (ii) un grupo C_{6-10} arilo,

(d) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un átomo de halógeno, y

15 (ii) un grupo C_{6-10} arilo,

(e) un grupo C_{6-10} arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo),

(f) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene de 1 ó 2 grupos C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

20

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25

(i) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente

tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(ii) un grupo hidroxil,

(iii) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y

5 (iv) un átomo de halógeno, y

(h) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

10 (i) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(ii) un grupo hidroxil,

(iii) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(iv) un átomo de halógeno, y

15 (v) un grupo oxo;

(11) un grupo imino;

(12) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno;

20 (13) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(c) un grupo C_{1-6} arilo,

25 (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que opcionalmente tiene

de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(ii) un grupo hidroxilo,

5 (iii) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(iv) un átomo de halógeno, y

(e) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) que
10 opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(ii) un grupo hidroxilo,

(iii) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3
15 átomos de halógeno, y

(iv) un átomo de halógeno, y

(v) un grupo oxo;

(14) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) que
20 opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

(b) un grupo C_{1-6} alcoxi;

(15) un grupo C_{6-10} arilsulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo);

25 (16) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene de 1 ó 2

substituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y

(b) un grupo C_{6-10} arilo;

5 (17) un grupo tiocarbamoilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 grupos C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno;

(18) un grupo sulfamoilo que opcionalmente tiene de 1 ó 2 grupos C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de
10 halógeno;

(19) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo carboxi,

15 (c) un grupo C_{1-6} alcoxi,

(d) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 grupos C_{6-10} arilo,

(e) un grupo amino que opcionalmente tiene de 1 ó 2 substituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo y un
20 grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,

(f) un grupo C_{3-8} cicloalquilo,

(g) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 substituyentes seleccionados de

25 (i) un átomo de halógeno,

- (ii) un grupo hidroxí,
- (iii) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (iv) un grupo C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (h) un grupo heterocíclico no aromático que tiene de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo hidroxí,
- (iii) un grupo C₁₋₆ alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (iv) un grupo C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (v) un grupo oxo;
- (20) un grupo C₂₋₆ alqueniloxi (por ejemplo, eteniloxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno;
- (21) un grupo C₃₋₈ cicloalquiloxi (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclopentiloxi) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo C₁₋₆ alcoxi;
- (22) un grupo C₆₋₁₀ ariloxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi);
- (23) un grupo C₇₋₁₃ aralquiloxi (por ejemplo, benciloxi);
- (24) un grupo C₁₋₆ alquil-carboniloxi (por ejemplo,

acetiloxi, ter-butilcarboniloxi);

(25) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno, y

5 (b) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno,

(26) un grupo heterociclicil carbonilo aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) (por ejemplo, tienilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, 10 isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, tiazolilcarbonilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno;

(27) un grupo heterociclicil-carbonilo no aromático de 4 a 12 15 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno;

(28) un grupo C_{3-8} cicloalquil-carbonilo,

20 (29) un grupo C_{7-13} aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo);

(30) un grupo mercapto;

(31) un grupo C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, metilitio, etiltio) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados 25 de

- (a) un átomo de halógeno, y
- (b) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo;
- (32) un grupo C_{7-13} aralquiltio (por ejemplo, benciltio);
- (33) un grupo C_{6-10} ariltio (por ejemplo, feniltio, naftiltio);
- 5 (34) un grupo C_{1-3} alquilenoxi (por ejemplo, metilenoxi, etilenoxi); y
- (35) un grupo C_{1-3} alquilendioxi (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi).

En la presente descripción, los ejemplos de los

10 substituyentes que el grupo C_{2-6} alquenilo del grupo " C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene substituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo A anteriormente mencionados. El número de los substituyentes no está particularmente limitado

15 siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos de los

20 substituyentes que el grupo C_{2-6} alquinilo del grupo " C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene substituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo A anteriormente mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente

25 limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir,

preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos de los
5 sustituyentes que el grupo C₁₋₆ alcoxi del grupo "C₁₋₆ alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del Grupo A anteriormente mencionados. El número de los sustituyentes no está particularmente limitado
10 siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos de los
15 sustituyentes que el grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo del grupo "C₁₋₆ alquil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del Grupo A anteriormente mencionados. Aunque el número de los sustituyentes no está particularmente
20 limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, los ejemplos de los
25 sustituyentes que el grupo C₆₋₁₀ arilo del grupo "C₆₋₁₀ arilo que

opcionalmente tiene sustituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del Grupo B. Aunque el número de los sustituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Sustituyentes del Grupo B:

- 10 (1) el sustituyente seleccionado del Sustituyente del Grupo A anteriormente mencionado;
- (2) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- 15 (b) un grupo hidroxí,
- (c) un grupo carboxi,
- (d) un grupo C_{1-6} alcoxi,
- (e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,
- (f) un grupo amino que opcionalmente tiene de 1 ó 2
- 20 grupos C_{1-6} alquilo,
- (g) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo;
- (3) un grupo C_{2-6} alquénilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
- 25 (b) un grupo hidroxí,

- (c) un grupo carboxi,
 - (d) un grupo C_{1-6} alcoxi,
 - (e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, y
 - (f) un grupo amino que opcionalmente tiene de 1 ó 2
- 5 grupos C_{1-6} alquilo, y
- (4) un grupo C_{7-13} aralquilo que opcionalmente tiene de 1 a
- 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxí,
- 10 (c) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3
- átomos de halógeno, y
- (d) un grupo C_{1-6} alcoxi.

En la presente descripción, los ejemplos de los sustituyentes que el grupo C_{3-8} cicloalquilo del grupo " C_{3-8}

15 cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que opcionalmente tiene incluidos sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del Grupo C. Aunque el número de los sustituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a

20 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Sustituyentes del Grupo C:

- (1) el sustituyente seleccionado del Substituyente del
- 25 Grupo A anteriormente mencionado;

- (2) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3
sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - 5 (c) un grupo carboxi,
 - (d) un grupo C_{1-6} alcoxi,
 - (e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo,
 - (f) un grupo amino que opcionalmente tiene de 1 ó 2
grupos C_{1-6} alquilo,
 - 10 (g) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo;
- (3) un grupo C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene de 1 a
3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - 15 (c) un grupo carboxi,
 - (d) un grupo C_{1-6} alcoxi,
 - (e) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, y
 - (f) un grupo amino que opcionalmente tiene de 1 ó 2
grupos C_{1-6} alquilo, y
 - 20 (4) un grupo C_{7-13} aralquilo que opcionalmente tiene de 1 a
3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene de 1 a 3
25 átomos de halógeno, y

(d) un grupo C₁₋₆ alcoxi.

(5) un grupo oxo.

En la presente descripción, los ejemplos de los substituyentes que el grupo C₆₋₁₀ arilcarbonilo del grupo "C₆₋₁₀ arilcarbonilo que opcionalmente tiene substituyente(s)" que
5 opcionalmente tiene incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo B anteriormente mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir,
10 preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, cuando el grupo heterocíclico del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene
15 substituyente(s)" es un "grupo heterocíclico aromático", los ejemplos del substituyente que el grupo heterocíclico aromático tiene opcionalmente incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo B anteriormente mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente
20 limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, cuando el grupo heterocíclico
25 del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene

substituyente(s)" es un "grupo heterocíclico no aromático", los ejemplos del substituyente que el grupo heterocíclico no aromático tiene opcionalmente incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo C anteriormente
5 mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden
10 ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, cuando el grupo heterociclil-carbonilo del "grupo heterociclil-carbonilo que opcionalmente tiene substituyente(s)" es un "grupo heterociclil-carbonilo aromático", los ejemplos del substituyente que el grupo
15 heterociclil-carbonilo aromático tiene opcionalmente incluidos substituyentes seleccionados de los substituyentes del Grupo B anteriormente mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a
20 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, cuando el grupo heterociclil-carbonilo del "grupo heterociclil-carbonilo que opcionalmente
25 tiene substituyente(s)" es un "grupo heterociclil-carbonilo no

aromático", los ejemplos del sustituyente que el grupo heterociclil-carbonilo no aromático tiene opcionalmente incluidos sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del Grupo C anteriormente mencionados. Aunque el número de los
5 sustituyentes no está particularmente limitado siempre que sea de un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 miembros. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

10 En la presente descripción, el "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" significa, por ejemplo, un "grupo amino" que opcionalmente tiene de 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene
15 sustituyente(s);

(2) un grupo C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

20 (4) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(5) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(6) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene
25 sustituyente(s);

(7) un grupo C₆₋₁₀ arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(8) un grupo C₆₋₁₀ aril-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

5 (9) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(10) un grupo heterociclil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

y similares.

10 Cuando el "grupo amino opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo amino que tiene 2 sustituyentes, estos sustituyentes opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno. Los ejemplos específicos del grupo heterociclo que contiene
15 nitrógeno, incluye un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros. El heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente tiene sustituyente(s) adicionales. Los ejemplos de sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados de los Sustituyentes del Grupo C anteriormente mencionados. Aunque
20 el número de los sustituyentes no está particularmente limitado siempre que sea un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente, de 1 a 3. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

25 En la presente descripción, el "grupo carbamoilo que

opcionalmente tiene sustituyente(s)" significa, por ejemplo, un "grupo carbamoilo que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene
5 sustituyente(s);

(2) un grupo C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

10 (4) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(5) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(6) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene
15 sustituyente(s);

(7) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(8) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

20 (9) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(10) un grupo heterociclil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

y similares.

25 Cuando el "grupo carbamoilo opcionalmente tiene

substituyente(s)" es un grupo carbamoilo que tiene 2 substituyentes, estos substituyentes opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno. Los ejemplos específicos del grupo heterociclo que contiene nitrógeno, incluye un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros. El heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente tiene substituyente(s) adicionales. Los ejemplos de substituyente incluyen substituyentes seleccionados de los Substituyentes del Grupo C anteriormente mencionados. Aunque el número de los substituyentes no está particularmente limitado siempre que sea un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente, de 1 a 3. Cuando están presentes substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente descripción, el "grupo hidroxí opcionalmente substituido" significa, por ejemplo, un grupo hidroxí opcionalmente substituido por un substituyente seleccionado de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(2) un grupo C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(4) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(5) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

5 (6) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(7) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

10 (8) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(9) un grupo heterociclil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

y similares.

En la presente descripción, el "grupo mercapto
15 opcionalmente sustituido" significa, por ejemplo, un grupo mercapto opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

20 (2) un grupo C_{2-6} alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(3) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

25 (4) un grupo C_{1-6} alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(5) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(6) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

5 (7) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(8) un grupo C_{6-10} aril-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

10 (9) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s);

(10) un grupo heterocicli-carbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

y similares.

En la presente descripción, el "grupo cíclico" del "grupo
15 cíclico opcionalmente tiene sustituyente(s)" significa, por ejemplo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde son condensados un anillo C_{3-8} cicloalcano y un anillo de benceno (por ejemplo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo C_{6-10} arilo, un grupo
20 heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático, o similares.

Cuando el "grupo cíclico o que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo C_{3-8} cicloalquilo, que opcionalmente tiene sustituyente(s), los ejemplos de los
25 sustituyentes que tienen opcionalmente el grupo C_{3-8}

cicloalquilo incluye sustituyentes seleccionados del Grupo C Sustituyente anteriormente mencionado. Aunque el número de sustituyentes no está particularmente limitado siempre que sea un número que se pueda substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente, de 1 a 3. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes

Cuando el "grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo C_{3-8} cicloalcano y un anillo de benceno fue condensado, los cuales opcionalmente tienen sustituyente(s), los ejemplos de los sustituyentes que tiene opcionalmente el grupo del anillo fusionado incluye sustituyentes seleccionados del Grupo C Sustituyente anteriormente mencionado. La posición del sustituyente no es particularmente limitado siempre que sea una porción que se pueda substituir, y puede ser una porción de anillo de benceno o una porción del C_{3-8} cicloalcano. Aunque el número de sustituyentes no está particularmente limitado siempre que tenga un número que se puede substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando el "grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo C_{6-10} arilo que tiene

opcionalmente sustituyente(s), los ejemplos de los sustituyentes que tienen el grupo C₆₋₁₀ arilo opcionalmente incluye sustituyentes seleccionados de los sustituyentes seleccionados del Grupo B anteriormente mencionado. Aunque
5 el número de los sustituyentes no está particularmente limitado siempre que tenga un número que se puede substituir, preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

10 Cuando el "grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo heterocíclico aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), los Ejemplos de sustituyentes que opcionalmente es un grupo heterocíclico aromático ha incluido sustituyentes seleccionados del Grupo B
15 Sustituyente antes mencionado. Si algún número de los sustituyentes no fue particularmente limitado siempre que sea un número que se pueda substituir, preferentemente del 1 al 5, más preferentemente del 1 al 3. Cuando están presentes sustituyentes plurales, los sustituyentes respectivos pueden
20 ser iguales o diferentes.

Cuando el "grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un grupo heterocíclico no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), los ejemplos de sustituyentes que opcionalmente es un grupo heterocíclico no
25 aromático ha incluido sustituyentes seleccionados del Grupo C

Substituyente antes mencionado. Si algún número de los substituyentes no fue particularmente limitado siempre que sea un número que se pueda substituir, preferentemente del 1 al 5, más preferentemente del 1 al 3. Cuando están presentes
 5 substituyentes plurales, los substituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la fórmula (CI), X^C es NR^{C1} , un átomo de azufre o un átomo de oxígeno. R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo.

10 X^C es preferentemente NR^{C1} o un átomo de azufre, más preferentemente NR^{C1} . R^{C1} es preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo), más preferentemente metilo.

En la fórmula (CI), R^{C2} es un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene substituyente(s).

15 R^{C2} es preferentemente un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene de 1 ó 2 substituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(2) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene
 20 substituyente(s);

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene substituyente(s);

(4) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene substituyente(s); y

25 (5) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene

substituyente(s).

En una modalidad, R^{C2} es más preferentemente un grupo carbamoilo que tiene un substituyente seleccionado de

(1) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-óxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxidotetrahidrotiopiranilo que opcionalmente tienen de 1 a 3 substituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos hidroxilo;

(2) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos hidroxilo; y

(3) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, etilo, propilo) que tiene un substituyente seleccionado de

(a) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, etilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi), y

(b) un grupo amino que tiene un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo.

En una modalidad, R^{C2} es más preferentemente un grupo carbamoilo que tiene de 1 ó 2 substituyente seleccionado de

(1) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12

miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, morfolinilo, piperidilo, azepanilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tienen de 1 a 3
5 grupos hidroxilo,

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos hidroxilo; y

(c) un grupo oxo;

(2) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 10 ciclopentilo, ciclohexilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo,

15 (c) un grupo carbamoilo,

(d) un grupo ciano,

(e) un grupo C_{2-6} alquinilo (por ejemplo, etinilo), y

(f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, tienilo);

20 (3) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo) que tiene un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, etilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (por 25 ejemplo, metoxi),

(b) un grupo amino que tiene un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo,

(c) un grupo amino que tiene 1 ó 2 grupos C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo,

(d) un grupo C₆₋₁₀ arilo (por ejemplo fenilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C₁₋₆ alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

10 (e) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo) que tienen opcionalmente de 1 a 3 grupos oxo,

(f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) (por ejemplo furilo),

15 (g) un grupo hidroxilo, y

(h) un grupo C₁₋₆ alcoxi (por ejemplo, metoxi);

(4) un grupo C₆₋₁₀ arilo (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

20 (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) (por ejemplo, piridilo); y

(6) un grupo C₂₋₆ alquinilo (por ejemplo, 2-propinilo).

En la fórmula (CI), R^{C3} es un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente.

25 R^{C3} es preferentemente un grupo C₁₋₆ alcoxi que

opcionalmente es halogenado, más preferentemente un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, etoxi, isopropoxi) que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

5 En la fórmula (CI), R^{C5} es un grupo cíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s).

R^{C5} es preferentemente

(1) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

10 (2) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s).

R^{C5} es más preferentemente

(1) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

20 (c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, isopropoxi), o

(2) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros monocíclico (por ejemplo, piridilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

25 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de

flúor),

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo), y

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi).

R^{C5} es más preferentemente

5 (1) fenilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que
10 opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, isopropoxi).

En la fórmula (CI), R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s).

15 R^{C6} es preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo).

En la fórmula (CI), R^{C7} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo C_{1-6} alquilo.

R^{C7} es preferentemente un átomo de hidrógeno.

20 Los ejemplos preferibles específicos del compuesto (CI) incluyen los siguientes compuestos.

Compuesto (CI-1)

En la fórmula (CI), un compuesto en donde

X^C es NR^{C1} donde R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un
25 grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo), un átomo de azufre o

un átomo de oxígeno (preferentemente X^C es NR^{C1} y R^{C1} es metilo);

R^{C2} es un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene de 1 ó 2 substituyentes seleccionados de

5 (1) un grupo C_{1-6} alquilo que opcionalmente tiene substituyente(s),

(2) un grupo C_{2-6} alquinilo que opcionalmente tiene substituyente(s),

10 (3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que opcionalmente tiene substituyente(s),

(4) un grupo C_{6-10} arilo que opcionalmente tiene substituyente(s), y

(5) un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene substituyente(s),

15 R^{C3} es un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado;

R^{C5} es

(1) un grupo C_{6-10} arilo que tiene opcionalmente substituyente(s), o

20 (2) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente substituyente(s);

R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo; y

R^{C7} es un átomo de hidrógeno;

o una sal del mismo.

Compuesto (CI-2)

25 En la fórmula (CI), un compuesto en donde

X^C es NR^{C1} , un átomo de azufre o un átomo de oxígeno (preferentemente NR^{C1} o un átomo de azufre);

R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo) (preferentemente un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo));

R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene un sustituyente seleccionado de

(1) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, piperidilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-óxidotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxidotetrahidrotiopiranilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo;

(2) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo; y

(3) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, etilo, propilo) que tiene un sustituyente seleccionado de

(a) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, etilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi), y

(b) un grupo amino que tiene un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que tiene opcionalmente

de 1 a 3 grupos hidroxil;

R^{C3} es un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, etoxi, isopropoxi) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

5 R^{C5} es

(1) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

10 (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, isopropoxi); o

15 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

20 (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo), y

(c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi);

R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo); y

R^{C7} es un átomo de hidrógeno;

o una sal del mismo.

25 Compuesto (CI-3)

En la fórmula (CI), un compuesto en donde

X^C es NR^{C1} en donde R^{C1} es metilo;

R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene de 1 ó 2
sustituyentes seleccionados de

5 (1) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12
miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo,
morfolinilo, piperidilo, azepanilo) que tienen opcionalmente de 1
a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente de
10 1 a 3 grupos hidroxilo,

(b) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo,
acetilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo, y

(c) un grupo oxo;

(2) un grupo C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo,
15 ciclopentilo, ciclohexilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3
sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo) que
tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo,

20 (c) un grupo carbamoilo,

(d) un grupo ciano,

(e) un grupo C_{2-6} alquinilo (por ejemplo, etinilo), y

(f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12
miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros (por
25 ejemplo, tienilo);

(3) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo) que tiene un sustituyente seleccionado de

5 (a) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, etilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi),

(b) un grupo amino que tiene un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo (por ejemplo, acetilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos hidroxilo,

10 (c) un grupo amino que tiene de 1 ó 2 grupos C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos hidroxilo,

(d) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, fenilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

15 (e) un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 12 miembros (preferentemente de 4 a 7 miembros) (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 grupos oxo,

20 (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, furilo),

(g) un grupo hidroxilo, y

(h) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi);

25 (4) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo fenilo) que

opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro);

(5) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros (preferentemente de 5 ó 6 miembros) (por ejemplo, piridilo); y

5 (6) un grupo C_{2-6} alquinilo (por ejemplo, 2-propinilo);

R^{C3} es un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, etoxi, isopropoxi) que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^{C5} es

10 (1) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo) que opcionalmente tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), y

15 (c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi, isopropoxi), o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo), y

25 (c) un grupo C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi)

preferentemente

(1) fenilo que opcionalmente tiene de 1 a 3 substituyentes seleccionados de

5 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo) que opcionalmente tiene de 1 a 3 átomos de halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor), y

10 (c) un grupo C₁₋₆ alcoxi (por ejemplo, metoxi, isopropoxi));

R^{C6} es un grupo C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo, etilo); y

R^{C7} es un átomo de hidrógeno;

o sales del mismo.

Compuesto (CI-4)

15 6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida;

6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-

20 2-carboxamida; o

3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida;

o una sal del mismo.

25 Los ejemplos de la sal en el compuesto (CI) incluye sales

de metal, sales de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido y similares. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metal alcalino tales como

5 sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal de tierra alcalina tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; una sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina,

10 etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciticlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos

15 preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-

20 toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con un aminoácido básico incluyen sales de arginina, lisina, ornitina y similares, y los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

25 De estos, una sal farmacéuticamente aceptable es

preferible. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metal alcali (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), las sales de metal de tierra
5 alcalina (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio etc.) y similares, sal de amonio etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y
10 similares, o sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

15 El método de producción del compuesto de la presente invención se describe a continuación.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, en donde se realiza la reacción de alquilación, reacción de amidación (reacción de condensación), reacción de
20 esterificación, reacción de reducción, reacción de aminación reductiva, reacción de aminación, reacción de halogenación, reacción de oxidación y similares, estas reacciones se realizan de acuerdo con los métodos conocidos de por sí. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los métodos descritos en la
25 publicación "Preparaciones de Grupo Funcional Orgánico"

(Organic Functional Group Preparations), 2da, edición, Academic Press, Inc. (1989), "Transformaciones Orgánicas Extensas" (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. (1989) y similares.

5 En la reacción a continuación, el compuesto de partida o el intermediario puede ser en la forma de una sal. Los ejemplos de la sal incluyen aquellos similares a las sales anteriormente mencionadas del compuesto (CI).

10 El compuesto obtenido en cada paso puede ser utilizado en la forma de la mezcla de reacción o como un producto crudo para el siguiente paso, o pueden ser aislados de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional (por ejemplo, medios de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía etc.).

15 Cada una de las reacciones anteriormente mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como sustituyente, puede ser introducido un grupo protector generalmente usado en la química de péptido y similares dentro de estos grupos.

20 Removiendo el grupo protector según sea necesario después de la reacción, el compuesto objetivo puede ser obtenido. La protección y desprotección, se realizan de acuerdo con un método conocido por sí, por ejemplo, el método descrito en "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" (Protective Groups in

25 Organic Synthesis), 3ra. edición, John Wiley and Sons, Inc.

(1999).

Los ejemplos de los grupos protectores amino incluyen un grupo formilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo C₇₋₁₀ aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo C₇₋₁₄ aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo substituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C₂₋₆ alquenilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos son opcionalmente substituidos por de 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alcoxi y un grupo nitro.

Los ejemplos de los grupos protectores carboxi incluyen un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₇₋₁₁ aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo substituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C₂₋₆ alquenilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares.

Los ejemplos de los grupos protectores de hidroxil incluyen un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo C₇₋₁₁ aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo C₁₋₆ alquil-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo C₇₋₁₀ aralquil-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-

tetrahidropiraniilo, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo substituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, ter-butildimetilsililo, ter-butildietilsililo), un grupo C₂₋₆ alquenilo (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos
5 grupos son substituidos opcionalmente por de 1 a 3 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi y un grupo nitro.

Los solventes indicados en términos genéricos, los cuales son utilizados en las siguientes reacciones se explican en lo
10 siguiente.

Los ejemplos de los "alcoholes" incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares.

Los ejemplos de los "éteres" incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-
15 dimetoxietano y similares.

Los ejemplos de los "ésteres" incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de ter-butilo y similares.

Los ejemplos de los "hidrocarburos" incluyen benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, pentano y similares.

20 Los ejemplos de las "amidas" incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares.

Los ejemplos de los "hidrocarburos halogenados" incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-
25 dicloroetano, tetracloroetileno, clorobenceno y similares.

Los ejemplos de los "nitrilos" incluyen acetonitrilo, propionitrilo, y similares.

Los ejemplos de las "cetonas" incluyen acetona, 2-butanona y similares.

- 5 Los ejemplos de los "ácidos orgánicos" incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, y similares.

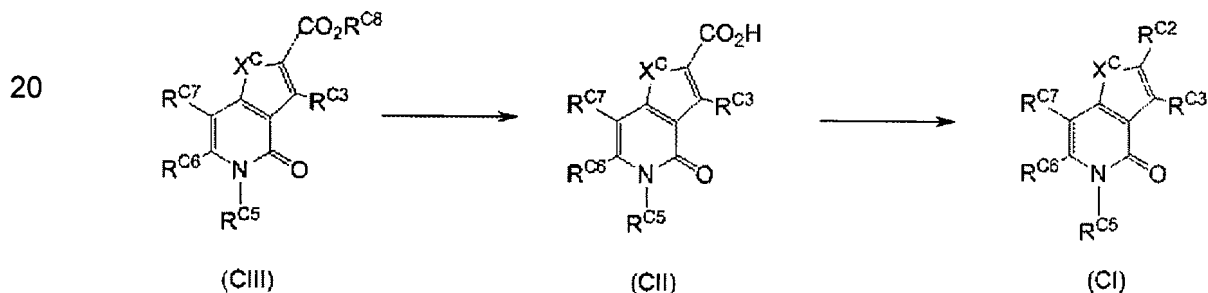
Los ejemplos de las "aminas aromáticas" incluyen piridina, 2,6-lutidina, quinolina y similares.

- 10 Los ejemplos de los "sulfóxidos" incluyen sulfóxido dimetilo, y similares.

Los compuestos (CI) pueden ser producidos, por ejemplo, de acuerdo a lo siguiente [Método CA] o un método análogo al mismo.

- 15 [Método CA]

El compuesto (CI) puede ser producido sometiendo el compuesto (CIII) a la hidrólisis, y luego condensando el compuesto obtenido (CII) con una amina.



- 25 en donde $\text{R}^{\text{C}8}$ es un grupo C_{1-6} alquilo o un grupo C_{7-13} aralquilo, y otros símbolos son como se definieron

anteriormente.

R^{C^8} es preferentemente etilo.

La reacción del compuesto (CIII) al compuesto (CII) puede ser llevado a cabo sometiendo el compuesto (CIII) a hidrólisis
5 en la presencia de un ácido o una base, en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción.

Particularmente, cuando R^{C^8} es bencilo, la reacción también puede llevarse a cabo sometiendo al compuesto (CIII) a una reacción de hidrogenación catalítica en un solvente que no
10 afecta de manera adversa la reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares.

15 La cantidad del ácido o base que van a ser utilizados generalmente es de 1 a 20 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por 1 mole del compuesto (CIII).

Los ejemplos del catalizador utilizado para la reacción de hidrogenación catalítica incluyen el níquel de Raney; óxido de
20 platino, paladio, rutenio, rodio e iridio, los cuales son soportados sobre carbón activado, sulfato de bario, carbonato de calcio y similares.

La cantidad de catalizador que va a ser utilizada es generalmente de 0.01 a 1 mol, y preferentemente de 0.05
25 moles a 0.5 mol, por 1 mole del compuesto (CIII).

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno, ciclohexeno, hidrazina, formato de amonio y similares.

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
5 adversa en la reacción incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres, ácidos orgánicos, agua y similares, y alcoholes, éteres y el agua son particularmente preferibles. Estos solventes pueden ser utilizados en una mezcla de dos o más tipos de los mismos
10 según la proporción adecuada.

La temperatura de la reacción generalmente es de 0° C a 100°C, preferentemente de 20°C a 60°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, y preferentemente de 1 a 48 horas.

15 La reacción del compuesto (CII) al compuesto (CI) puede ser llevada a cabo condensando el compuesto (CII) con un compuesto amina correspondiente al R^{C2} utilizando un agente de condensación en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción. En donde es necesario, pueden ser
20 agregados una base tal como una amina terciaria y similares.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen carbodi-imidas (por ejemplo, biciclohexilcarbodiimida (DCCD), carbodiimida soluble en agua (WSCD)), fosfatos (por ejemplo, dietilcianofosfonato, dietilclorofosfonato, difenilfosforil azida),
25 reactivos BOP (por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-

iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonil de imidazol y similares y
5 WSCD y HATU son particularmente los preferidos.

La cantidad de la amina correspondiente al R^{C2} para ser utilizada es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole de compuesto (CII).

La cantidad del agente de condensación que va a ser
10 utilizado es generalmente de 1 mole a 10 moles y preferentemente de 1 a 2 moles, por una mole de compuesto (CII).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera adversa en la reacción que son particularmente preferidos
15 incluyen éteres, hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, y éteres y amidas, son los particularmente preferidos. Estos solventes pueden ser utilizados en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C,
20 y preferentemente de 20°C a 60°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas y preferentemente de 1 a 48 horas.

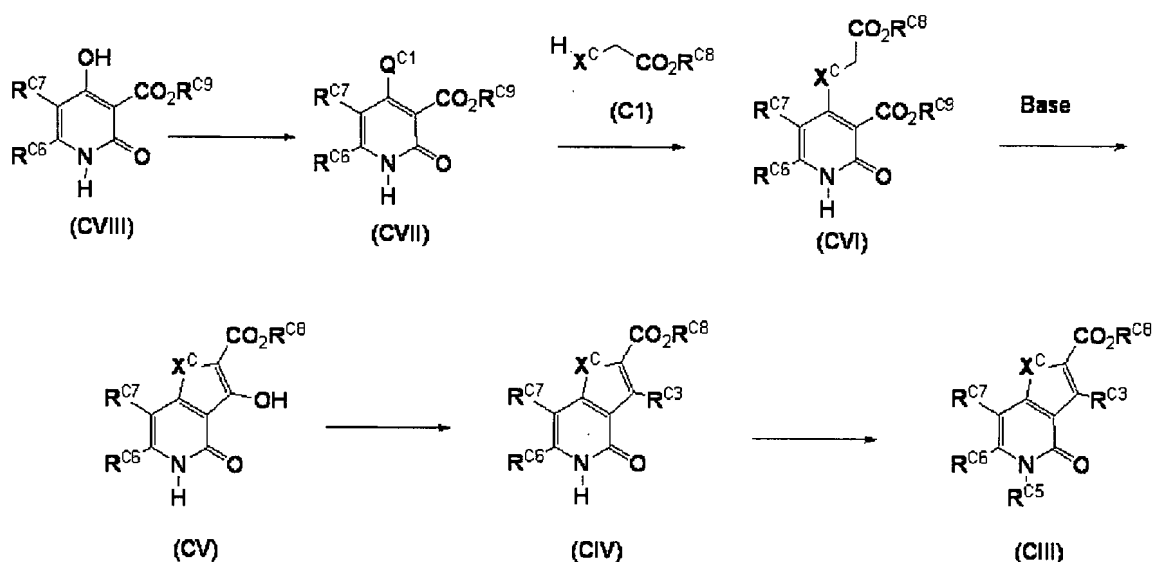
La amina correspondiente al R^{C2} puede ser un producto que se consigue comercialmente o puede ser producido a partir
25 de los compuestos de partida correspondientes de acuerdo con

métodos conocidos de por sí.

El compuesto (CIII) puede ser producido, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes [Método CB] o un método análogo al mismo.

5 [Método CB]

10



15 en donde $\text{Q}^{\text{C}1}$ es un grupo de partida, $\text{R}^{\text{C}9}$ es un grupo C_{1-6} alquilo, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Los ejemplos del grupo de partida para $\text{Q}^{\text{C}1}$ incluyen un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilsulfoniloxi que tiene de
 20 manera opcional de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi) un grupo C_{6-10} arilsulfoniloxi substituido de manera opcional por de 1 a 3 grupos C_{1-6} alquilo (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, 4-toluenosulfoniloxi), un grupo metilmercapto, un grupo
 25 metanosulfonilo y los similares, y un átomo de halógeno es el

particularmente preferido.

La conversión del grupo hidroxilo del compuesto (CVIII) al grupo de partida Q^{C1} puede ser llevado a cabo utilizando un reactivo de halogenación en un solvente que no afecta de manera adversa la reacción o sin solvente, o en la presencia de
5 una base, según sea necesario.

Los ejemplos de los reactivos de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de fosfonilo, pentacloruro fosforoso, tribromuro de fósforo y similares.

10 La cantidad del reactivo de halogenación que va a ser utilizada generalmente es de 1 a 20 moles, preferentemente de 2 moles a 10 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y los
15 similares.

La cantidad de la base que será utilizada es generalmente de 1 a 20 moles, preferentemente de 2 a 10 moles, por una mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
20 adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares. Dos o más tipos de los solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción apropiada y utilizados. Esta reacción preferentemente se lleva a cabo sin el solvente.

25 La temperatura de reacción generalmente es de 0 a 130°C,

preferentemente de 20°C a 130°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 100 horas, y preferentemente de 1 a 48 horas.

Alternativamente, la conversión del grupo hidroxilo del compuesto (CVIII) en el grupo de partida Q^{CI} puede ser llevada a cabo utilizando un reactivo de sulfonilación en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción o sin solvente, o en la presencia de una base, según sea necesario.

Los ejemplos de los reactivos de sulfonilación incluyen, anhídrido trifluorometanosulfónico, haluros de metanosulfonilo, que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, haluros de bencenosulfonilo que tienen de manera opcional de 1 a 3 grupos C1-6 alquilo y similares.

La cantidad de reactivo de sulfonilación que va a ser utilizada generalmente es de 1 a 2 moles, preferentemente de 1 a 1.5 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada generalmente es de 2 a 5 moles, preferentemente de 2 a 3 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, y los éteres de amidas son particularmente preferibles. Dos o mas tipos de solventes

anteriormente mencionados se pueden mezclar en una proporción apropiada y ser utilizados.

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100°C, preferentemente de 0 a 60°C.

5 El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

La reacción del compuesto (CVII) con el compuesto (C1) puede ser llevada a cabo en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción, o en la presencia de una base,
10 según sea necesario.

La cantidad del compuesto (CI) que será utilizada es generalmente de 1 a 20 moles, preferentemente de 1 a 10 moles, por 1 mole del compuesto (CVII).

Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares.
15

La cantidad de la base que va a ser utilizada es generalmente de 2 a 20 moles, preferentemente de 2 a 15 moles, por 1 mole del compuesto (CVII).
20

Los ejemplos del solvente que no afectan de manera adversa la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, y los éteres de amida son los particularmente preferidos. Estos solventes se pueden utilizar
25

en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en una proporción apropiada.

La temperatura de reacción generalmente es de 0 a 100°C, y preferentemente de 20 °C a 90°C.

5 El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, y preferentemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (C1) puede ser sintetizado de acuerdo con un método conocido de por sí, y puede ser directamente utilizado un producto que se consigue comercialmente.

10 La reacción del compuesto (CVI) al compuesto (CV) puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el compuesto (CVI) con una base en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, 15 etóxido de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina y similares.

La cantidad de la base que será utilizada es generalmente de 2 a 5 moles, y preferentemente de 2 a 3 moles, por 1 mole de compuesto (CVI).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera 20 adversa en la reacción incluyen éteres. Los hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, y los éteres y amidas son particularmente preferibles. Dos o más tipos de los solventes anteriormente mencionados se pueden mezclar en una proporción apropiada y ser utilizados.

25 La temperatura de reacción generalmente es de 0 a 100°C,

y preferentemente de 20°C a 90°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 100 horas, y preferentemente de 1 a 48 horas.

El compuesto (CV) también puede ser obtenido
5 directamente del compuesto (CVII) sin el aislamiento del compuesto (CVI).

La reacción del compuesto (CV) al compuesto (CIV) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (CV) con un haluro, sulfato, sulfonato similar, el cual corresponde al
10 "substituyente" del "grupo hidroxilo opcionalmente substituido" para R^{C3} , en la presencia de una base en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción. El grupo hidroxilo del compuesto (CV) es convertido en R^{C3} mediante la reacción.

El haluro, sulfato, sulfonato o similar anteriormente
15 mencionado, puede ser un producto que se consigue comercialmente o puede ser producido a partir de los compuestos de materiales de partida correspondientes de acuerdo con un método conocido de por sí.

La cantidad del haluro, sulfato, sulfonato similar
20 mencionado anteriormente que va a ser utilizado generalmente es de 1 a 3 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole del compuesto (CV).

Los ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio,
25 carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de sodio,

hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,9-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada es
5 generalmente de 2 a 5 moles, y preferentemente de 2 a 3 moles, por 1 mole de compuesto (CV).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos,
alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, siendo
10 particularmente preferidos los éteres, amidas y cetonas. Dos o
más tipos de los solventes mencionados anteriormente pueden
ser mezclados en una proporción apropiada y utilizados.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 100°C,
y preferentemente de 20°C a 90°C.

15 El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas,
preferentemente de 1 a 48 horas.

La reacción del compuesto (CIV) al compuesto (CIII)
puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el compuesto
(CIV) con un haluro, ácido borónico o borato correspondiente a
20 R^{C5} , en un solvente que no influye de manera adversa en la
reacción.

Específicamente, el compuesto (CIV) es reaccionado con
un haluro, o ácido borónico o borato correspondiente a R^{C5} , un
compuesto de cobre (por ejemplo, polvo de cobre, yoduro de
25 cobre (I), cloruro de cobre (I), óxido de cobre, acetato de cobre

(II) y similares) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio, fosfato de potasio, trietilamina, piridina).

Alternativamente, el compuesto (CIV) se hace reaccionar con un haluro correspondiente al R^{C5} , un compuesto de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), acetato de paladio(II)), un ligando (por ejemplo 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno) y una base (por ejemplo, carbonato de cesio, t-butoxido de sodio).

La cantidad del haluro, ácido borónico o borato correspondientes al R^{C5} que va a ser utilizada generalmente es de 1 a 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por 1 mole del compuesto (CIV).

La cantidad del compuesto de cobre que va a ser utilizada generalmente es de 0.01 a 1 mole, y preferentemente de 0.1 a 0.5 moles, por 1 mole del compuesto (CIV).

La cantidad del compuesto de paladio que va ser utilizada es generalmente de 0.01 a 1 mole, preferentemente de 0.1 a 0.5 moles, por 1 mole del compuesto (CIV).

La cantidad del ligando que va a ser utilizada es generalmente de 0.01 a 1 moles, preferentemente de 0.1 a 0.5 moles, por 1 mole del compuesto (CIV).

La cantidad de la base que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por 1 mole del compuesto (CIV).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera

adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, y los éteres y amidas son los particularmente preferidos.

Dos o más clases de solventes anteriormente mencionados
5 se pueden mezclar en una proporción apropiada y ser utilizados.

La temperatura de reacción generalmente es de 0 a 100°C, y preferentemente 20°C a 90°C.

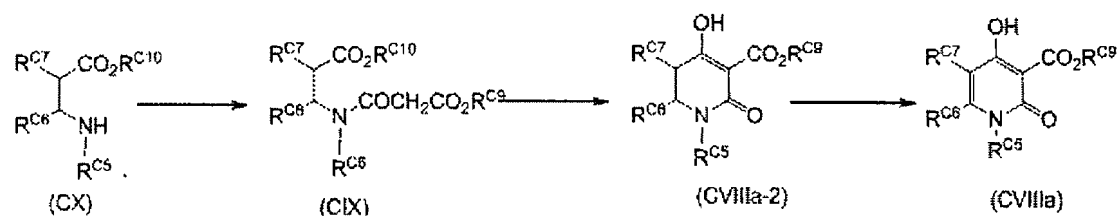
El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas,
10 y preferentemente de 1 a 48 horas.

El haluro, ácido borónico o borato correspondiente a R^{C5} pueden ser un producto comercialmente disponible, o puede ser producido a partir del compuesto de material de partida correspondiente de acuerdo con un método conocido de por sí.

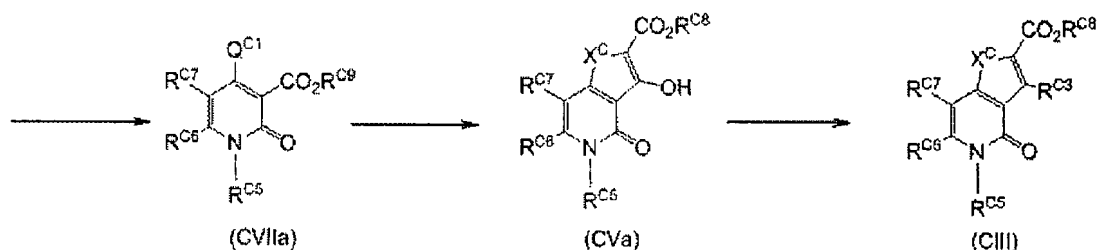
15 El compuesto (CVIII) puede ser sintetizado de acuerdo con un método conocido de por sí (por ejemplo, el método descrito en el libro "Diario de Química Orgánica" Journal of Organic Chemistry, volumen 46, páginas 3040-3048, 1981).

El compuesto (CIII) también puede ser producido, por
20 ejemplo, de acuerdo con el siguiente [Método CC] o un método análogo al mismo.

[Método CC]



5



10 en donde $\text{R}^{\text{C}10}$ es un grupo C_{1-6} alquilo, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

La reacción del compuesto (CX) al compuesto (CIX) también puede ser llevado a cabo utilizando un monoéster de ácido malónico correspondiente a $\text{R}^{\text{C}9}$ y un agente de condensación, o utilizando un haluro ácido correspondiente a $\text{R}^{\text{C}9}$ tal como etilo acetato(cloroformilo) y similares, en un solvente que no influya en la reacción, o en la presencia de una base, según sea necesario.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen aquellos ejemplificados en el [Método CA].

20 La cantidad del agente de condensación que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole del compuesto (CX).

La cantidad del monoéster de ácido malónico correspondiente RC9 que va a ser utilizada es generalmente de 25 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole de

compuesto (CX).

La cantidad del haluro ácido correspondiente al R^{C9} que va a ser utilizado generalmente es de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole del compuesto (CX).

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, por 1 mole del compuesto (CX).

Los ejemplos del solvente que no influyen en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, amidas, ésteres y similares, y los éteres y amidas son particularmente preferidos. Dos o más tipos de los solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción apropiada y utilizados.

La temperatura de la reacción es generalmente de 0 a 100°C, y preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

El monoéster de ácido malónico correspondiente a R^{C9} puede ser un producto disponible comercialmente, o puede ser producido a partir de un compuesto de material de partida correspondiente de acuerdo con un método conocido de por sí.

El haluro ácido correspondiente al R^{C9} puede ser un producto comercialmente disponible, o puede ser producido a

partir de un compuesto de materiales de partida correspondiente de acuerdo con un método conocido de por sí.

La reacción del compuesto (CIX) al compuesto (CVIIIa-2) puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el compuesto
5 (CIX) con una base en un solvente que no influye en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y
10 similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, por 1 mole del compuesto (CIX).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
15 adversa en la reacción incluyen, éteres, hidrocarburos, alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, y los éteres, alcoholes y amidas son los particularmente preferidos. Dos o más tipos de solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción adecuada y utilizados.

20 La temperatura de la reacción es generalmente de 0 a 100°C, preferentemente de 20°C a 90°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

La reacción del compuesto (CVIIIa-2) al compuesto (CVIII)
25 puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el compuesto

(CVIIIa-2) con un oxidante en un solvente que no influye en la reacción.

Los ejemplos del oxidante incluyen nitrato de amoníaco
cérico (CAN), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ),
5 bromina y similares.

La cantidad del oxidante para ser utilizada es
generalmente de 1 a 5 mol, preferentemente de 1 a 3 moles, por
1 mole del compuesto (CVIIIa-2).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
10 adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos,
alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, y los
hidrocarburos y los nitrilos son los particularmente preferidos.
Dos o más tipos de los solventes mencionados anteriormente
pueden ser mezclados en una proporción apropiada, según sea
15 necesario.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 120°C,
preferentemente de 20°C a 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas,
preferentemente de 1 a 48 horas.

20 La reacción del compuesto (CVIIIa) al compuesto (CVIIa)
puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del
compuesto (CVIII) al compuesto (CVII) mostrado en el [Método
CB].

La reacción del compuesto (CVIIa) al compuesto (CVa)
25 puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del

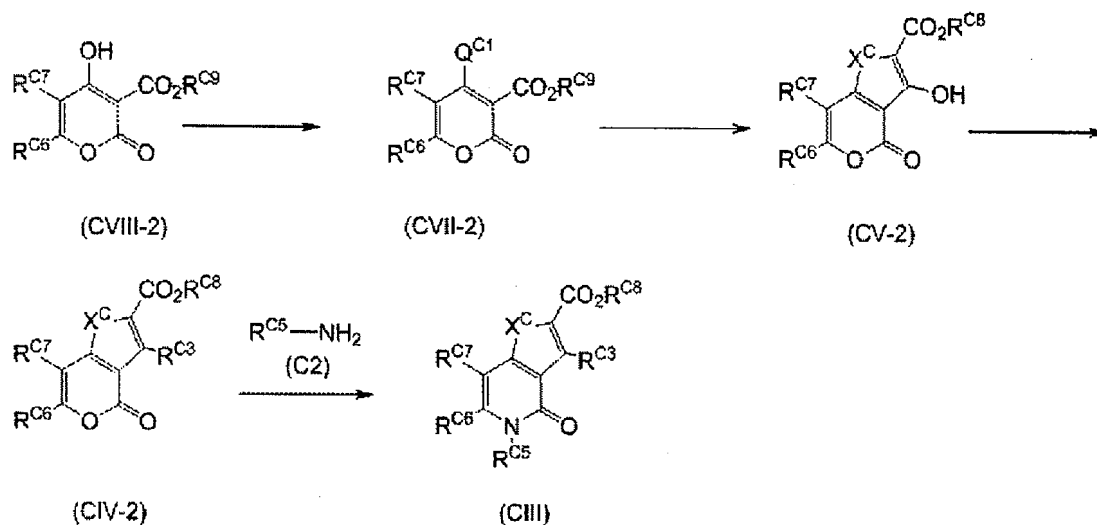
compuesto (CVII) al compuesto (CV) mostrado en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CVa) al compuesto (CIII) puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del
5 compuesto (CV) al compuesto (CIV) mostrado en el [Método CB].

El compuesto (CX) puede ser sintetizado de acuerdo con un método conocido de por sí (por ejemplo, el método descrito en el libro "Diario de Química Orgánica" Journal of Organic
10 Chemistry, volumen 59, de la página 5328 a 5335, 1994) y similares.

El compuesto (CIII) también puede ser producido, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente [Método CD] o un método análogo al mismo.

15 [Método CD]



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

25 La reacción del compuesto (CVIII-2) al compuesto (CVII-2)

puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del compuesto (CVIII) al compuesto (CVII) mostrado en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CVII-2) al compuesto (CV-2)
5 puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del compuesto (CVII) al compuesto (CV) mostrado en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CV-2) al compuesto (CIV-2) puede ser llevada a cabo de acuerdo con la reacción del
10 compuesto (CV) al compuesto (CIV) mostrado en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CIV-2) al compuesto (CIII) puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar el compuesto (CIV-2) con el compuesto (C2) en un solvente que no influye en
15 la reacción, en la presencia de un ácido, según sea necesario.

La cantidad del compuesto (C2) que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 30 moles, preferentemente de 1 a 20 moles, por 1 mole del compuesto (CIV-2).

Los ejemplos del ácido incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido
20 acético, ácido trifluoroacético y similares.

La cantidad del ácido que va a ser utilizada es generalmente de 1 a 40 moles, preferentemente de 1 a 30 moles, por 1 mole del compuesto (CIV-2).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
25 adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos,

alcoholes, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres y similares, y los hidrocarburos, nitrilos y amidas son los particularmente preferidos. Dos o más tipos de los solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción
5 apropiada según sea necesario.

La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 200°C, preferentemente de 20°C a 160°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

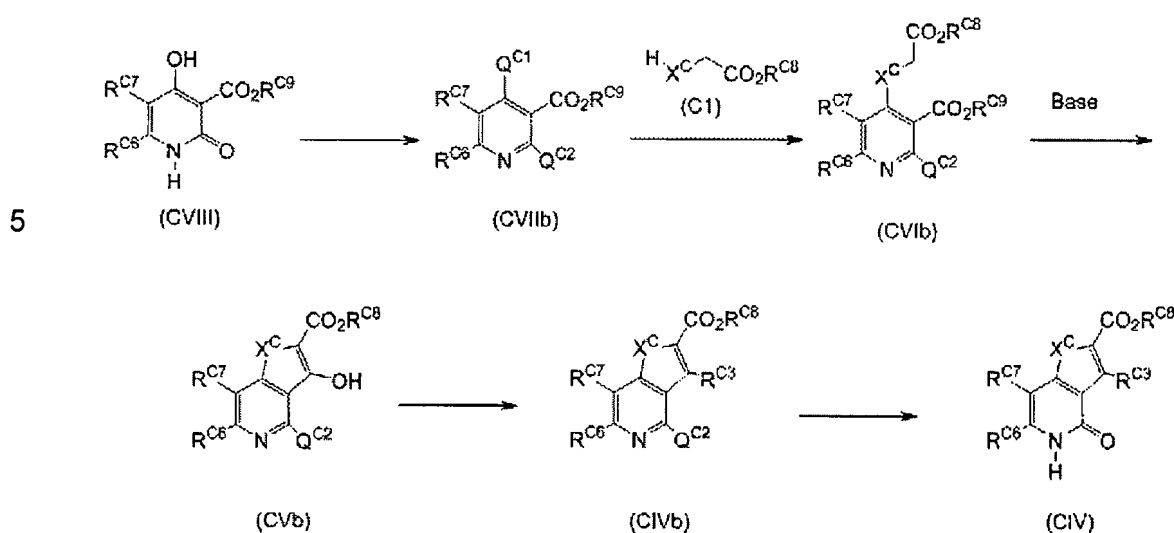
10 El compuesto (CVIII-2) puede ser sintetizado de acuerdo con un método conocido de por sí (por ejemplo, el método descrito en el libro "Preparaciones de Grupo Funcional Orgánico" ("Organic Functional Group Preparations") segunda edición, Academic Press, Inc. 1989, "Transformaciones
15 Orgánicas Extensas" (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc., 1989).

El compuesto también puede ser producido, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente [Método CE] o un método análogo al mismo.

20

25

[Método CE]



10 en donde Q^{C2} es un grupo de partida, y otros símbolos son como se definieron anteriormente.

Los ejemplos del "grupo de partida" para Q^{C2} incluyen aquellos similares al "grupo de partida" para Q^{C1} , y un átomo de halógeno es particularmente preferible.

15 La reacción del compuesto (CVIII) al compuesto (CVIIb) puede ser llevada a cabo utilizando un reactivo de halogenación en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción sin el solvente, o en la presencia de una base, según sea necesario.

20 Los ejemplos del reactivo de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, pentacloruro fosforoso, tribromuro fosforoso y similares.

La cantidad del reactivo de halogenación que va a ser utilizada es generalmente de 2 a 40 moles, preferentemente de 25 3 a 20 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos de la base incluyen tretimina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y los similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada es
5 generalmente de 1 a 40 moles, preferentemente de 2 a 20 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos del solvente que no incluyen de manera adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares. Dos o más tipos de los
10 solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción apropiada y utilizados. Esta reacción es preferentemente llevada a cabo sin el solvente.

La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 130°C, preferentemente de 20°C a 130°C.

15 El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

Alternativamente, la reacción del compuesto (CVIII) al compuesto (CVIIb) puede ser llevada a cabo utilizando un reactivo de sulfonilación en un solvente que influye de manera
20 adversa en la reacción o sin el solvente, o en la presencia de una base, según sea necesario.

Los ejemplos del reactivo de sulfonilación incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico, haluros de metanosulfonilo que tienen de manera opcional de 1 a 3 átomos de halógeno,
25 haluros de bencenosulfonilo que tienen de manera opcional de 1

a 3 grupos C1-6 alquilo, y los similares.

La cantidad del reactivo de sulfonilación que va a ser utilizado es generalmente de 2 a 40 moles, preferentemente de 3 a 20 moles, por 1 mole del compuesto (CVIII).

5 Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y los similares.

La cantidad de la base que va a ser utilizada es generalmente de 2 a 5 moles, preferentemente de 2 a 3 moles,
10 por 1 mole del compuesto (CVIII).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera adversa en la reacción incluyen éteres, hidrocarburos, alcoholes, amidas, ésteres y similares, y los éteres y las amidas son los particularmente preferidos. Dos o más tipos de
15 los solventes mencionados anteriormente pueden ser mezclados en una proporción apropiada y utilizados.

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 100°C, preferentemente de 0 a 60°C.

El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 a 100 horas,
20 preferentemente de 1 a 48 horas.

La reacción del compuesto (CVIIb) al compuesto (CVIb) se puede llevar cabo de acuerdo con la reacción del compuesto (CVII) al compuesto (CVI) mostrada en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CVIb) al compuesto (CVb) se
25 puede llevar a cabo de acuerdo con la reacción del compuesto

(CVI) al compuesto (CV) mostrado en el [Método CB].

La reacción del compuesto (CVb) al compuesto (CIVb) se puede llevar a cabo de acuerdo con la reacción del compuesto (CV) al compuesto (CIV) mostrado en el [Método CB].

- 5 La reacción del compuesto (CIVb) al compuesto (CIV) se puede llevar a cabo sometiendo el compuesto (CIVb) a la hidrólisis en un solvente que no influye de manera adversa en la reacción.

La hidrólisis se puede llevar a cabo en la presencia de un
10 ácido o una base. Entre ellos se prefiere un ácido.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares.

- 15 La cantidad del ácido o base que van a ser utilizados generalmente es de 1 mole a 20 moles, preferentemente de 1 mole a 10 moles, por 1 mole del compuesto (CIVb).

La hidrólisis también puede ser llevada a cabo usando una combinación de una sal de ácido orgánico y un ácido orgánico,
20 tal como una combinación de acetato de sodio y ácido acético.

La cantidad de sal de ácido orgánico que va a ser usada generalmente es de 1 mole a 20 moles, preferentemente de 1 mole a 10 moles, por 1 mole del compuesto (CIVb).

Los ejemplos del solvente que no influyen de manera
25 adversa en la reacción incluyen éteres, alcoholes,

hidrocarburos, cetonas, nitrilos, amidas, ésteres, ácidos orgánicos, agua y similares, y los ácidos orgánicos, alcoholes, éteres y agua son particularmente preferibles. Dos o más tipos de los solvente anteriormente mencionados pueden ser
5 mezclados en una proporción apropiada y utilizados.

La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 130°C, preferentemente de entre 20°C a 100°C.

El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 a 100 horas, preferentemente de 1 a 48 horas.

10 El compuesto (CI) puede ser producido cuando se desea por una combinación de la reacción mencionada anteriormente y cada uno o dos más de los de las reacciones de hidrólisis, desprotección, acilación conocidas, la reacción de alquilación, reacción de oxidación, reacción de ciclado, reacción de
15 extensión de cadena de carbono y reacción de intercambio de sustituyentes.

El compuesto (CI) puede ser aislado y purificado por un medio conocido de por sí, tal como una transferencia de fase, concentración, extracción del solvente, fraccionamiento, conversión en líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (CI) es
20 obtenido como un compuesto libre, puede ser convertido en una sal deseada por un método conocido de por sí o un método análogo del mismo. Por el contrario, cuando el compuesto es
25 obtenido en la forma de una sal, puede ser convertido a una

forma libre u otra sal deseada por medio de un método conocido de por sí o un método análogo al mismo.

Un compuesto dentro del alcance de la presente invención puede también ser conocido aplicando medios conocidos de por sí al compuesto (CI) para la introducción de los sustituyentes y la conversión de los grupos funcionales. Para la conversión de los sustituyentes, se puede utilizar un método convencional conocido. Por ejemplo, la conversión amino mediante la hidrólisis de la amida, la conversión a carboxi mediante la hidrólisis del éster, la conversión a carbamoilo mediante la amidación de carboxi, la conversión a hidroximetilo mediante la reducción de carboxi, la conversión al compuesto de alcohol mediante la reducción o alquilación del carbonilo, la aminación reductiva del carbonilo, oximación del carbonilo, la acilación, ureación, sulfonilación o alquilación de amino, la sustitución y aminación del halógeno activo por la amina, la aminación mediante la reducción de nitro, la alquilación de hidroxilo, la sustitución y aminación de hidroxilo y similares. Cuando un sustituyente activo que ocasiona una reacción no objetiva está presente durante la introducción de sustituyentes y la conversión de los grupos funcionales, se introduce un grupo protector por anticipado, según sea necesario, dentro del sustituyente reactivo por medios conocidos por ellos mismos, y el grupo protector es removido por medios conocidos de por sí después de que la reacción objetivo por lo que el compuesto

dentro del alcance de la presente invención también puede ser producido.

El compuesto (CI) puede ser usado como un profármaco. Un profármaco del compuesto (CI) significa un compuesto
5 convertido al compuesto (CI) por una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc., bajo las condiciones fisiológicas en el cuerpo viviente, es decir que, un compuesto convertido al compuesto (CI) mediante oxidación, reducción, hidrólisis, etc., debido a una enzima, un compuesto convertido
10 en el compuesto (CI) mediante la hidrólisis, etc., debido al ácido gástrico y similares.

Los ejemplos del profármaco del compuesto (CI) incluyen un compuesto obtenido sometiendo el amino del compuesto (CI) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un
15 compuesto obtenido sometiendo el amino del compuesto (CI) a la eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo) metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o ter-butilación); un compuesto obtenido sometiendo el hidroxilo
20 del compuesto (CI) a la acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el hidroxilo del compuesto (CI) a la acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminoacetilación); un compuesto obtenido
25 sometiendo el carboxi del compuesto (CI) a la esterificación o

amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el carboxi del compuesto (CI) a la etil esterificación, fenil esterificación, carboximetil esterificación, dimetilaminometil esterificación, pivaloiloilometil esterificación, etoxycarboniloetil esterificación, ptalidil esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo) metil esterificación, ciclohexiloxycarboniletil esterificación o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos puede ser producido a partir del compuesto (CI) por un método conocido de por sí.

10 Un profármaco del compuesto (CI) también puede ser un compuesto convertido en el compuesto (CI) bajo condiciones fisiológicas, tal como aquellas descritas en IYAKUJIN no KAIHATSU (Desarrollo de productos farmacéuticos), Volumen 7, Design of Molecules, páginas 163 a 198, Publicado por
15 HIROKAWA SHOTEN (1990).

Cuando el compuesto (CI) tiene un isómero tal como un isómero óptico, estereoisómero, isómero de posición, isómero de rotación y similares, cualquier isómero y mezclas de los mismos está comprendida en el compuesto (CI). Por ejemplo,
20 cuando el compuesto (CI) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de un racemato también está comprendido en el compuesto (CI). Dichos isómeros pueden ser obtenidos como productos independientes por medio de síntesis o medios de separación (concentración, extracción del solvente,
25 cromatografía de columna, recristalización y similares)

conocidos de por sí.

El compuesto (CI) puede ser un cristal, y ambos un solo cristal y las mezclas de cristal están comprendidas en el compuesto (CI). Los cristales pueden ser producidos mediante la cristalización de acuerdo con los métodos de cristalización conocidos de por sí.

El compuesto (CI) también puede ser un co-cristal.

El compuesto (CI) también puede ser un hidrato, un no-hidrato, un solvente o un no-solvente.

10 Un compuesto etiquetado como el isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.) también está comprendido en el compuesto (CI).

El compuesto (CI) puede ser una conversión de deuterio.

El compuesto (CI) o un profármaco del mismo (a veces para ser abreviado como "el compuesto de la presente invención" en la presente descripción) interactúa, como por ejemplo, con una proteína Smo humana y cambia la estructura estérica de la misma, por lo que la formación de un complejo con una proteína comprendida en la transducción de señal en el citoplasma es inhibida y el sistema de transducción de señal Hedgehog es inhibido. Alternativamente, el compuesto de la presente invención interactúa con la proteína Smo humana e inhibe directamente la formación de un complejo de la proteína Smo humana con una proteína comprendida en el sistema de transducción de señal Hedgehog en el citoplasma, por lo que el

15
20
25

sistema de transducción de señal Hedgehog es inhibido. Alternativamente, el compuesto de la presente invención interactúa con un sitio de una proteína Smo, por ejemplo, sitio de fosforilación y similar, el cual es modificado por una proteína
5 comprendida en el sistema de transducción de señal Hedgehog, por lo que la modificación tal como la fosforilación del Smo y similar es inhibida y los sistemas de transducción de señal Hedgehog son inhibidos.

La inhibición del sistema de transducción de señal
10 Hedgehog puede ser medida, por ejemplo, mediante la cuantificación de una disminución en el nivel de expresión de un gen reportador conectado a la parte inferior del sitio de enlace de Gli basado en la intensidad de fluorescencia de acuerdo con el siguiente ejemplo 1 experimental.
15 Alternativamente, puede ser medido cuantificando la expresión del mRNA de Gli-1 en un extracto de célula por medio de un método PCR cuantitativo y similar. Un compuesto que inhibe los Smo objetivos de la señal Hedgehog, el cual puede ser confirmado, por ejemplo, enlazando la ciclopamina etiquetada
20 de fluorescencia y un compuesto de prueba a las células que expresan el Smo, midiendo el nivel de fluorescencia de las células, y comparando el valor con el valor sin adición de un compuesto de prueba para encontrar una disminución.

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención
25 es útil como un inhibidor de Smo para los mamíferos (por

ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano). El compuesto de la presente invención es usado como un medicamento de enfermedades posiblemente influenciadas por la proteína Smo, por ejemplo, cáncer [por
5 ejemplo, cáncer colo-rectal, (cáncer colo-rectal, cáncer rectal, cáncer de ano, cáncer colo-rectal familiar, cáncer colo-rectal que no es poliposis hereditaria, tumores o mal gástrico intestinal, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de pulmón de célula pequeña,
10 mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (por ejemplo, cáncer de conductos pancreáticos, tumor endocrino pancreático), cáncer faríngeo, cáncer laríngeo, cáncer del esófago, cáncer esofageal, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, cáncer
15 adenoescamoso), cáncer del duodeno, cáncer del intestino delgado, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma de pecho ductal invasivo, cáncer de los conductos en el sitio, cáncer de mama inflamatorio), cáncer del ovario (por ejemplo, cáncer del epitelio del ovario, tumor de célula germinal extragonadal,
20 tumor de célula germinal del ovario, tumor potencial maligno bajo del ovario), tumor testicular, cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de la hormona, cáncer de próstata que no es dependiente de la hormona), cáncer del hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer primario
25 del hígado, cáncer de conductos biliares, cáncer de conducto

biliar extrahepático), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer medular de tiroides), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de célula renal, cáncer de células de transición renal de la pelvis y el ureter), cáncer uterino (por ejemplo, cáncer cervical, 5 cáncer del cuerpo uterino, sarcoma uterino), tumor del cerebro (por ejemplo, meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplástico, adenoma pituitario), retinoblastoma, cáncer de la piel (por ejemplo, carcinoma de célula basal, melanoma 10 maligno), sarcoma (por ejemplo, rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejido suave), tumor del hueso maligno, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, enfermedad mieloproliferativa crónica), 15 cáncer primario desconocido], un inhibidor de crecimiento de cáncer, un inhibidor de metástasis de cáncer, un promotor de apoptosis y similares.

Entre estos, el compuesto de la presente invención es efectivo, por ejemplo, para el tumor del cerebro, cáncer de la 20 piel, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer del aparato biliar, cáncer de la próstata, cáncer del esófago, cáncer gástrico, cáncer colo-rectal, sarcoma y cáncer de mama.

Especialmente, el compuesto de la presente invención es efectivo para el glioma, meduloblastoma, cáncer de célula 25 basal, cáncer del pulmón de célula pequeña, cáncer

pancreático, cáncer del aparato biliar, cáncer de próstata, cáncer del esófago, cáncer gástrico, cáncer colo-rectal, rabdomiosarcoma y cáncer de mama.

El compuesto de la presente invención puede ser
5 administrado oralmente, o parenteralmente o como se encuentre o en una mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable.

La forma de dosificación del compuesto de la presente invención para administración oral es, por ejemplo, tabletas (incluyendo tabletas recubiertas con azúcar, tabletas
10 recubiertas con película), píldoras, gránulos, polvo, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves, microcápsulas), jarabe, emulsión, suspensión y similar, y la forma de dosificación para la administración parenteral es, por ejemplo, inyección, agente de inyección, instilación, supositorios y similares. Además es
15 efectivo hacer una preparación de liberación sostenida combinando el compuesto con una base adecuada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, un
20 éster de ácido graso de poliglicerol, etc.).

Como un método para la producción del compuesto de la presente invención en la forma de dosificación anteriormente mencionada, un método de producción conocido generalmente utilizado en el campo pertinente puede ser empleado. Cuando la
25 forma de dosificación anteriormente mencionada es producida,

en las cantidades adecuadas de los aditivos tales como excipientes, enlazadores, desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsificadores y similares, generalmente utilizados en el campo farmacéutico, son agregados de manera correcta según sea necesario para la producción.

Cuando el compuesto de la presente invención es preparado en una tableta, por ejemplo, puede ser producido agregando un excipiente, un enlazador, un desintegrante, un lubricante y similar, y cuando una píldora o un gránulo va a ser preparado, puede ser producido agregando un excipiente, un enlazador, un desintegrante y similares. Cuando un polvo o una cápsula va a ser preparado, puede ser producido agregando un excipiente y similares, cuando un jarabe va a ser preparado, puede ser producido agregando un edulcorante y similares, y cuando va a ser preparada una emulsión o suspensión, puede ser producida agregando un agente de suspensión, un tensioactivo, un emulsificador y similares.

Los ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sucrosa, celulosa cristalina, glicirrizo pulverizada, manitol, carbonato de hidrógeno de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Los ejemplos del enlazador incluyen del 5% al 10 % en peso de pasta líquida del almidón, del 10% al 20% en peso de solución de goma arábica o solución de gelatina, de 1% a 5% en

peso de solución de goma tragacanto, solución de carboximetil celulosa, solución de alginato de sodio, glicerina y similares.

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carbonato de calcio y similares.

5 Los ejemplos del lubricante incluyen estereato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco purificado y similares.

Los ejemplos del edulcorante incluyen glucosa, fructuosa, azúcar invertida, sorbitol, xilitol, glicerina, jarabe simple y
10 similares.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen sulfato laurilo de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitan, estearato de polioxilo 40 y similares,

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma
15 arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, metil celulosa, bentonita y similares.

Los ejemplos del emulsificador incluyen goma arábica, goma tragacanto, gelatina, polisorbato 80 y similares.

Además, cuando el compuesto de la presente invención es
20 producido en la forma de dosificación anteriormente mencionada, una cantidad adecuada de un colorante, un conservador, un aromático corrector, un estabilizador, un agente espesante, y similares típicamente utilizados en el campo de la preparación pueden ser agregados a petición.

25 Como la inyección, inyección intravenosa así como la

inyección subcutánea, inyección intracutánea, inyección intramuscular, instilación y similares y conforme son mencionados la preparación de liberación sostenida, un agente transdérmico de yontoforesis y similares son mencionados.

- 5 Dichas inyecciones son preparadas por métodos conocidos de por sí, o disolviendo, suspendiendo, o emulsificando el compuesto de la presente invención en una solución acuosa esterilizada o un líquido aceitoso. Como un líquido acuoso para inyección, la solución salina fisiológica, soluciones isotónicas
- 10 que contienen glucosa y otros fármacos auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio) y similares, y pueden ser usados en combinación con agentes de solubilización adecuados, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilénglicol, polietilénglicol),
- 15 tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50) y similares. Como un líquido aceitoso, el aceite de sésamo, aceite de frijol soya y similares, los cuales pueden ser usados en combinación con agentes de solubilización tales como benzoato de bencilo, alcohol bencílico y similares. Además, los
- 20 reguladores, (por ejemplo, regulador de fosfato, regulador de acetato de sodio), otros agentes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhidrato de procaína, estabilizadores, (por ejemplo, albúmina de suero humano, polietilénglicol), conservadores (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol) y
- 25 similares pueden ser mezclados. Una inyección preparada

generalmente es llenada en una ampula.

Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiente de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente es de aproximadamente del 0.01% al 100% en peso, preferentemente de aproximadamente 2% al 85% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 5% al 70% en peso, en relación con la preparación completa.

Aunque el contenido del aditivo en el medicamento de la presente invención varía dependiente de la forma de la preparación farmacéutica, generalmente es de aproximadamente del 1% al 99.9% en peso, preferentemente de aproximadamente 10% al 90% en peso, en relación con la preparación completa.

El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico, y puede ser utilizado de manera segura. Aunque varía la dosis diaria dependiendo del padecimiento y el peso corporal de los pacientes, el tipo del compuesto, la ruta de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, la administración oral a pacientes para el tratamiento de cáncer, la dosis diaria a un adulto (de un peso corporal de aproximadamente 60 kg.) es de aproximadamente 1 mg a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 3 mg a 300 mg, más preferentemente de aproximadamente 10mg a 200 mg, como un ingrediente activo (el compuesto de la presente invención), el cual puede ser administrado en una sola administración o administrado en 2 ó

3 porciones por día.

Cuando el compuesto de la presente invención es administrado parenteralmente, generalmente es administrado en la forma de un líquido, (por ejemplo, una inyección). Aunque la
5 dosis varía dependiendo del sujeto de administración, el órgano objetivo, el síntoma, el método de administración y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 50 mg, más preferentemente
10 de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 20 mg, en la forma de una inyección, relativa a un kilogramo de peso corporal, la cual es preferentemente administrada por inyección intravenosa.

El compuesto de la presente invención puede ser utilizado
15 concurrentemente con otros fármacos. Para ser específicos, el compuesto de la presente invención puede ser usado junto con los medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, medicamentos que inhiben la acción de los factores de
20 crecimiento celular o los receptores del factor de crecimiento celular y similares. En lo siguiente, los fármacos que pueden ser utilizados en combinación con el compuesto de la presente invención son abreviados como fármacos concomitantes.

Los ejemplos de los "agentes terapéuticos hormonales"
25 incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de

medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, anti-estrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparación de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina), droloxifeno, epitioestanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa, (por ejemplo, clorhidrato de fadrazol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano), anti-andrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida), inhibidores de 5 α -reductasa (finasterida, epristerida), fármaco de hormona de la corteza adrenal (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona), inhibidores de síntesis de andrógenos (por ejemplo, abirateronas), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de los retinales (por ejemplo, liározol), hormona de tiroides, y DDS (Sistema de administración de fármacos) preparaciones de los mismos y similares.

Los ejemplos de los "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos anti-cáncer, agentes anti-cáncer derivados de plantas y similares.

Los ejemplos de los "agentes de alquilación" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de mostaza de nitrógeno-N-

oxido, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocona, tosilato de improsulfan, busulfan, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbacina, ranimustina, fosfato de estramustina de sodio, trietilenmelamina, carmustina, 5 lomustino, estreptozocina, pipobromano, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidium, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, zinostatina 10 estimalamer, adozelesina, cystemustina, bizelesina, preparaciones del DDS de las mismas y similares.

Los ejemplos de los "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, tioinosina, metotrexato, pemetrexedo, enocitabina, citarabina, ocfosfato de 15 citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármaco 5-FU (por ejemplo, fluorouracil, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, calcio de leucovorina, tabloide, butocina, folinato de calcio, calcio de levofolinato, cladribina, emitefur, 20 fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, bendamustina, preparaciones DDS de las mismas, y similares.

Los ejemplos de los "antibióticos anti-cáncer" incluyen, actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, 25 clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de

peplomicina, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclararubicina, clorhidato de pirarubicina, clorhidrato de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de
5 zorubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarubicina, preparaciones DDS de las mismas, y similares.

Los ejemplos de los "agentes anti-cáncer derivados de plantas" incluyen, etoposida, fosfato de etoposida, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina,
10 teniposida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, preparaciones DDS de las mismas, y similares.

Los ejemplos de los "agentes inmunoterapéuticos (BRM)" incluyen, picibanil, krestina, sizofirano, lentinan, ubenimex, interferones, interleucinas, factores estimulantes de colonias de
15 macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacáridos K, procodazola, anticuerpo anti-CTLA4, y similares.

Los ejemplos de los "factores de crecimiento celular" en
20 los "medicamentos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o los receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualquier sustancia que promueva la proliferación de la célula las cuales por lo general son péptidos que no tienen más de 20,000 de peso molecular que son
25 capaces de exhibir su actividad en concentraciones bajas

enlazándose a un receptor, incluyendo (1) EGF (factor de crecimiento de la epidermis) o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad que el EGF [por ejemplo, TGF α]. (2) insulina o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad que la insulina [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a insulina) -1, IGF2], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen substancialmente la misma actividad que FGF [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de keratinocito), FGF-10], y (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina 2), NGF (factor de crecimiento de nervios) PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor β de crecimiento de transformación), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento vascular del endotelio), heregulina, angiopoyetina].

Los ejemplos de los "receptores del factor de crecimiento celular" incluyen cualesquiera receptores capaces de enlazarse a los factores de crecimiento celular anteriormente mencionados, incluyendo el receptor de EGF, el receptor de heregulina, (HER3, etc.), el inhibidor del receptor de insulina, el receptor 1 de IGF, el receptor 2 de IGF, el receptor 1 de FGF o el receptor 2 de FGF, el receptor de VEGF, el receptor de angiopoyetina (Tie2 etc.), el receptor PDGF, c-MET, c-Kit, Trk y

similares.

Los ejemplos de los “medicamentos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o los receptores del factor de crecimiento celular” incluyen inhibidor de EGF, inhibidor de TGF α , inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF β , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoyetina, inhibidor del receptor de EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, receptor de insulina, inhibidor del receptor IGF-1, inhibidor del receptor IGF2, inhibidor del receptor 1 de FGF, inhibidor del receptor 2 de FGF, inhibidor del receptor 3 de FGF, inhibidor del receptor 4 de FGF, inhibidor del receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor del receptor de PDGF, inhibidor de Ab1, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-Kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de MEK(MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK y similares; más específicamente, el anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab etc.), anticuerpo anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab etc.), anticuerpo anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzamab etc.), anticuerpo anti-VEGFR, misilato de Imatinib, Erlotinib, Gefitinib, Sorafenib, Sunitinif, Dasatinib, Lapatinib, Vatalanib, 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-6-

metoxi-7-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]quinazolina (AZD-2171),
 Lestaurtinib, Pazopanib, Canertinib, Tandutinib, 3-(4-bromo-2,6-
 difluorobenciloxi)-5-[3-[4-(1-pirrolidinil)butil]ureido]isotiazol-4-
 carboxamida (CP-547632), Axitinib, N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-
 5 1H-indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetilamino)piridin-3-carboxamida
 (AMG-706), Nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1
 (R)-feniletil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE 788),
 Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus, Enzastaurina,
 N-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(3-metil-1H-pirazol-5-
 10 ilamino)pirimidin-2-il]sulfanil]fenil]ciclopropancarboxamida (VX-
 680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-
 3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etilfosfato (AZD-
 1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido [5,4-d]
 [2]benzacepin-2-ilamino]benzoico (MLN-8054), sal sódica de N-
 15 [2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-
 trimetoxifenil)vinisulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), 4-[8-
 ciclopentil-7(R)-etil-5-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidropteridin-2-
 ilamino]-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (CI-2536),
 2-hidroxietil 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-4-fluoro-1-metil-1H-
 20 bencimidazol-6-carbohidroxamato (AZD-6244), N-[2(R),3-
 dihidroxipropoxi-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-
 iodofenilamino)benzamida (PD-0325901) y similares son los que
 se usan.

Además, de los fármacos, del ciclo celular anteriormente
 25 mencionados (por ejemplo, los inhibidores de Aurora A, los

inhibidores de Aurora B, inhibidores de PLK, inhibidores CDK),
agentes pro-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores Bcl-2,
inhibidores IAP, inhibidores Nedd-8), inhibidores de proteasoma
(por ejemplo, bortezomib), inhibidores de señal Hedgehog (por
5 ejemplo, Vismodegib, LDE225, IPI-926), inhibidores de señal
Wnt (por ejemplo, inhibidores de β -catenin/TCF, inhibidores
anti-Wnt), inhibidores de señal de corte (por ejemplo,
anticuerpo anti-señal, inhibidores de secretasa γ), L-
asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbacin, sal de
10 complejo de cobalto protoporfirina, hematoporfirina sódica
mercúrica, inhibidores de topoisomerasa I, (por ejemplo,
irinotecan, topotecan), inhibidores de topoisomerasa II (por
ejemplo, sobuzoxanos), inductores de diferenciación (por
ejemplo, retinoides, vitamina D), otros inhibidores angiogénesis
15 (por ejemplo, humagilina, extracto de tiburón, inhibidor COX-2),
 α -bloqueadores (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina), ácido
bisfosfónico (por ejemplo, pamidronato, zoledronato),
talidomida, 5-azacitidina, decitabina, anticuerpo antitumor tal
como anticuerpo anti-CD20 y similares; también pueden ser
20 utilizados anticuerpos etiquetados con toxinas y similares.

Por la combinación del compuesto de la presente
invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto
superior tal como (1) la dosis puede ser reducida comparada
con una sola administración del compuesto de la presente
25 invención o un fármaco concomitante, (2) el fármaco que va a

ser combinado con el compuesto de la presente invención puede ser seleccionado de acuerdo con la condición de los pacientes (caso leve, caso severo y similares), (3) el período de tratamiento puede ser establecido más largo, (4) se puede
5 diseñar un efecto de tratamiento sostenido, (5) un efecto sinérgico puede ser proporcionado por el uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

En la presente descripción, el compuesto de la presente
10 invención y el fármaco concomitante utilizado en combinación es a los que nos referimos como el "agente de combinación de la presente invención".

Para el uso del agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la
15 presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden ser administrados a un sujeto de administración simultáneamente o puede ser administrado en diferentes tiempos. La dosificación del fármaco concomitante
20 puede ser determinada de acuerdo con la dosis clínicamente establecida, y puede ser seleccionado de manera apropiada dependiente del sujeto de administración, la ruta de administración, enfermedad, combinación y similares.

Los ejemplos del modo de administración del uso
25 combinado del compuesto de la presente invención y del

fármaco concomitante incluyen los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos simultáneamente para producir una sola preparación, la cual entonces es administrada. (2) el compuesto

5 de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones las cuales son administradas simultáneamente por la misma ruta de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos

10 por separado para producir dos tipos de preparaciones las cuales son administradas por la misma ruta de administración en tiempos diferentes. (4) el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos por separado para producir dos tipos de preparaciones las cuales

15 son simultáneamente administradas mediante diferentes rutas de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos por separado para producir dos tipos de preparaciones las cuales son administradas por diferentes rutas de administración y en

20 tiempos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son administrados en este orden, o en orden inverso). La dosis del fármaco concomitante es determinada apropiadamente de acuerdo con su dosis clínica, y la proporción del compuesto de la presente invención

25 y el fármaco concomitante son determinados de manera

correcta dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad objetivo, síntoma, combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un humano, el fármaco concomitante es utilizado en una
5 cantidad de 0.01 a 100 (partes en peso), en relación con una parte en peso del compuesto de la presente invención.

El agente de combinación de la presente invención tiene poca toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante anteriormente
10 mencionado puede ser mezclado, de acuerdo con un método conocido de por sí con un vehículo aceptable farmacológicamente para producir las composiciones farmacéuticas tales como tabletas (incluyendo tabletas recubiertas con azúcar, tabletas cubiertas con película) polvos,
15 gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares, los cuales pueden ser administrados de manera segura oralmente o parenteralmente (por ejemplo, local, en el recto, venosa). Una inyección se puede administrar por ruta
20 intravenosa, intramuscular, subcutánea e intra-órgano, directamente a la lesión.

Como un vehículo farmacológicamente aceptable el cual puede ser utilizado para preparar el agente de combinación de la presente invención, pueden ser mencionados aquellos
25 similares a los vehículos aceptables farmacológicamente

anteriormente mencionados que pueden ser utilizados para la producción del agente farmacéutico de la presente invención. No son necesarios, los aditivos anteriormente mencionados que pueden ser utilizados para la producción del agente farmacéutico de la presente invención tales como conservadores, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, absorbentes, agentes de humedecimiento y similares pueden también ser utilizados correctamente en cantidades apropiadas.

La proporción de la composición del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención puede ser establecida correctamente dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, las enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la misma varía dependiendo de la forma de dosificación y generalmente de aproximadamente 0.01% al 100% en peso, preferentemente desde aproximadamente desde 0.1% al 50% en peso, además preferentemente de aproximadamente 0.5% al 20% en peso, basado en la preparación completa.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación y generalmente es de aproximadamente el 0.01% al 90% en peso, y preferentemente de aproximadamente 0.1% al 50% en peso, además preferentemente de

aproximadamente 0.5% al 20% en peso, basado en la preparación completa.

El contenido de aditivos en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación y es generalmente de aproximadamente el 1% al 5 99.99% en peso, preferentemente de aproximadamente el 10% al 90% en peso, basado en la preparación completa.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son preparados por separado, el mismo 10 contenido puede ser adoptado.

Estas preparaciones pueden ser producidas por un método conocido de por sí el cual generalmente es empleado en el proceso de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el 15 fármaco concomitante se pueden hacer en una inyección acuosa juntos con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Powder, EUA), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilén glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un estabilizador 20 (por ejemplo, ácido ascórbico, piro sulfato de sodio), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol), un solubilizador (por ejemplo, glicerina, etanol), un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y una sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y una sal de metal alcalino del mismo), un 25 agente de isotonización (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro

de potasio, manitol, sorbitol, glucosa), un ajustador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), un conservador (por ejemplo, paraoxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico), un agente de
5 disolución (por ejemplo, glicerina concentrada, meglumina), un agente de solubilización (por ejemplo, propilénglicol, sacarosa), un agente de ablandamiento (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico), y similares, o pueden ser disueltos, suspendidos o emulsificados en un aceite vegetal tal como aceite de oliva,
10 aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y sus similares, y un agente de solubilización tal como propilénglicol y sus similares, y preparado en una inyección aceitosa, en donde se proporciona una inyección.

Además, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa,
15 almidón), un agente de desintegración (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio), un enlazador (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilénglicol 6000) y similares pueden
20 ser agregados al compuesto de la presente invención o al fármaco concomitante, y la mezcla puede ser moldeada mediante una compresión, si se desea de acuerdo con un método conocido de por sí, el producto moldeado puede ser recubierto por un método conocido de por sí para el propósito
25 de ocultar el sabor, la propiedad entérica o durabilidad, para

proporcionar una administración oral. En cuanto al agente de recubrimiento, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilén glicol, Tween 80, Pluronic F68, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroximetilcelulosa, Eudoragit (copolímero de ácido acrílico*ácido metacrílico, fabricado por Rohm, DE), pueden ser utilizados pigmentos (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio) y similares. La preparación para la administración oral puede ser cualquier medio de preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden ser hechos en un sólido aceitoso o acuoso, un supositorio semisólido o líquido de acuerdo a un método conocido de por sí, al mezclarlos con un sustrato aceitoso, sustrato acuoso o un sustrato de gel acuoso. En cuanto al sustrato aceitoso mencionado anteriormente, por ejemplo, los glicéridos o un ácido graso mayor [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (fabricados por Dynamit Nobel, Alemania)], glicéridos de un ácido graso de cadena mediana (por ejemplo., Miglioles (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania)] o son mencionados aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de frijol de soya, aceite de semilla de algodón) y sus similares son mencionados. Además, en cuanto

al sustrato acuoso, son mencionados, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol y sus similares, y el sustrato de gel acuoso, por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y sus
5 similares.

En cuanto a la preparación de liberación sostenida mencionada anteriormente, son mencionadas las microcápsulas de liberación sostenida y sus similares. La microcápsula de liberación sostenida puede ser producida por un método
10 conocido de por sí, por ejemplo, un método mostrado en el siguiente [2].

El compuesto de la presente invención es preferentemente moldeado en una preparación para una administración oral tal como una preparación sólida (por
15 ejemplo, polvo, gránulo, tableta, cápsula) y sus similares, o moldeado de una preparación para una administración en el recto tal como un supositorio y sus similares. Particularmente, es preferida una preparación para una administración oral.

El fármaco concomitante puede ser hecho en el fármaco
20 mencionado anteriormente dependiendo del tipo de fármaco.

[1] Una inyección del compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y la preparación de la misma, [2] una preparación de liberación sostenida o una preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o
25 del fármaco concomitante, y la preparación del mismo, [3] un

agente de integración rápida sublingual, bucal o intraoral el compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante, y la preparación del mismo, será descrita específicamente a continuación.

5 [1] Inyección y preparación de la misma

Una inyección preparada al disolver el compuesto de la presente invención o del fármaco concomitante es preferible agua. Puede permitirse que esta inyección contenga un benzoato y/o un salicilato.

10 La inyección es obtenida al disolver el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si es deseable, un benzoato y/o salicilato, en el agua.

En cuanto a las sales de ácido benzóico y ácido salicílico mencionadas anteriormente, por ejemplo, se consideran sales
15 de metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales de metales de tierra alcalina tales como calcio, magnesio y similares, sales de amonio, sales de meglumina, sales con bases orgánicas tales como trometanol y similares, etc.

La concentración del compuesto de la presente invención
20 o del fármaco concomitante en una inyección, es de aproximadamente 0.5% a 50% de p/v, preferentemente de aproximadamente 3% a 20% de p/v. La concentración de un benzoato y/o salicilato es de aproximadamente 0.5% a 50% de p/v, preferentemente de aproximadamente 3% a 20% de p/v.

25 La inyección de la presente invención contiene de forma

apropiada aditivos normalmente utilizados en una inyección, por ejemplo, un estabilizador (por ejemplo, ácido ascórbico, piro sulfato de sodio), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol), un solubilizador (por ejemplo, glicerina, etanol),
5 un amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y sal de metal alcalino del mismo, ácido cítrico y sal de metal alcalino del mismo), un agente de isotonización (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio), un agente de dispersión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de
10 pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), un conservador (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrada, meglumina), un agente de solubilización (por ejemplo propilén glicol, sacarosa), un agente de ablandamiento
15 (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico) y sus similares. Estos aditivos son generalmente mezclados en una proporción normalmente utilizada en una inyección.

Es ventajoso que el pH de una inyección sea controlado entre un pH de 2 a 12, preferentemente entre un pH de 2.5 a
20 8.0, mediante la agregación de un regulador de pH.

Una inyección es obtenida al disolver el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si se desea, un benzoato y/o un salicilato, y si es necesario, los aditivos mencionados anteriormente en agua. Estos pueden ser
25 disueltos en cualquier orden, y pueden ser apropiadamente

disueltos en la misma forma que en un método convencional para producir una inyección.

Una solución acuosa para la inyección puede ser ventajosamente calentada, alternativamente, por ejemplo, para
5 producir una esterilización de filtro, una esterilización de calor de alta presión y sus similares pueden ser llevadas a cabo en la misma forma que para una inyección normal. Puede ser ventajoso que una solución acuosa para una inyección sea sometida a una esterilización de calor de alta presión entre
10 100°C a 121°C durante 5 a 30 minutos.

Además, una preparación dotada con una preparación antibacterial de una solución también puede ser producida de forma que pueda ser utilizada como una preparación la cual es dividida y administrada en tiempos múltiples.

15 La preparación de liberación sostenida o la preparación de liberación inmediata, y una preparación de la misma.

Una preparación de liberación sostenida es preferida la cual sea obtenida, si se desea, al cubrir un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco
20 concomitante con un agente de película, tal como una sustancia insoluble en agua, un polímero que se puede inflar y sus similares. Por ejemplo, se prefiere una preparación de liberación sostenida para una administración oral del tipo de una administración por día.

25 Como la sustancia insoluble en agua utilizada en un

agente de película, son considerados, por ejemplo, éteres de
celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa y sus similares,
ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato
de celulosa y sus similares, ésteres de polivinilo tales como
5 acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y sus similares,
copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de
metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato/cinamoetilo
metacrilato/aminoalquilo de etoxietilo, ácido poliacrílico, ácido
polimetacrílico, copolímeros de alquilamida de ácido
10 metacrílico, poli(metilacrilato de metilo), polimetacrilato,
polimetacrilamida, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo,
poli(anhídrido metacrílico), copolímeros de metacrilato de
glicidilo, particularmente, polímeros basados en ácido acrílico
tales como Eudoragit (Rohm Pharma), tales como Eudoragit RS-
15 100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (copolímeros de
amonio de acrilato/metil metacrilato/trimetilcloruro
metacrilato/acrilato de etilo), Eudoragit NE-30D (copolímero de
acrilato de metacrilato/metil-etilo), y sus similares, aceites
hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado (por
20 ejemplo., LUBRI WAX; Freund Corporation)), ceras tales como
cera carnauba, éster de glicerina de ácido graso, parafina y sus
similares, ésteres de ácido graso de poliglicerina, y sus
similares.

Como el polímero que puede hincharse, se prefieren los
25 polímeros que tienen un grupo de disociación ácida y que

muestran una hinchazón dependiente del pH, y se prefieren los polímeros que tienen un grupo ácido de disociación, que manifiestan poca hinchazón en las regiones ácidas tales como en el estómago, y una gran hinchazón en las regiones neutrales
5 tales como el intestino delgado y el intestino grueso.

Como dicho polímero que tiene un grupo de disociación ácida y que muestran una hinchazón dependiente del pH, son enlistados los polímeros de ácido poliacrílico de enlace transversal tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941,
10 974P, 980, 1342 y sus similares, policarbofilo, policarbofilo de calcio (todos fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. y sus similares.

El agente de película utilizado en una preparación de
15 liberación sostenida puede contener adicionalmente una sustancia hidrofílica.

Como la sustancia hidrofílica, por ejemplo, polisacáridos que pueden contener un grupo de sulfato tales como pululán, dextrina, alginato de metal alcalino y sus similares,
20 polisacáridos que tienen hidroxialquilo o carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y sus similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilén glicol y sus similares.

25 El contenido de una sustancia insoluble en agua en el

agente de la película de una preparación de liberación sostenida es de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% (p/p), preferentemente de aproximadamente 35% a aproximadamente 80% (p/p), adicionalmente preferentemente de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero que puede hincharse es de aproximadamente 3% a aproximadamente 30% (p/p), preferentemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 15% (p/p). El agente de película puede adicionalmente contener una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente de película es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% (p/p). Este % (p/p) indica el porcentaje de peso con base en una composición de un agente de película el cual es obtenido al remover un solvente (por ejemplo, agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y sus similares) de una solución de un agente de película.

La preparación de liberación sostenida es producida al preparar un núcleo que contiene los fármacos que serán descritos más adelante, después, cubrir el núcleo resultante con una solución del agente de la película preparada al disolver por calor una sustancia insoluble en agua, un polímero que puede hincharse y sus similares, o al disolverla o dispersarla en un solvente.

[1] Preparación de un núcleo que contiene el fármaco

La forma del núcleo que contiene un fármaco que será cubierto con un agente de película (al que de aquí en adelante, algunas veces nos referiremos como núcleo) no está particularmente restringida, y preferentemente el núcleo es formado dentro de partículas como un gránulo o una partícula fina.

Cuando el núcleo está compuesto de gránulos o de partículas finas, el tamaño de partícula promedio es preferentemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 μm , adicionalmente preferentemente de 500 a aproximadamente 1400 μm .

La preparación de un núcleo puede ser llevada cabo mediante un método de producción normal. Por ejemplo, un excipiente adecuado, un agente de enlace, un agente de desintegración, un lubricante, un estabilizador y sus similares son mezclados con un fármaco, y la mezcla es sometida a un método de granulación de extrusión húmeda, a un método de granulación de lecho fluidificado, para preparar el núcleo.

El contenido de fármacos en un núcleo es de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 95% (p/p), preferentemente de aproximadamente 5.9% a aproximadamente 80% (p/p), adicionalmente preferentemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% (p/p).

Como el excipiente contenido en el núcleo, son utilizados

por ejemplo, sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y sus similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y sus similares. Entre ellos, son preferibles la celulosa cristalina y el almidón de maíz.

5 Como el agente de enlace, por ejemplo, son utilizados alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, pirrolidona de polivinilo, Pluronic F68, goma arábica, gelatina, almidón y sus similares. Como el agente de desintegración, se utiliza por ejemplo, calcio de carboximetilcelulosa (ECG505),
10 sodio de croscarmelosa (Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona enlazada de forma transversal (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa sustituida baja (L-HPC) y sus similares. Entre ellos, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona. Como el lubricante y el inhibidor de coagulación, son utilizados por
15 ejemplo, talco, estearato de magnesio y sales inorgánicas de los mismos, y como el lubricante, son utilizados polietilenglicol y sus similares. Como el estabilizador, son utilizados los ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y sus similares.

20 Un núcleo también puede ser preparado, además de los métodos de producción mencionados anteriormente, por ejemplo, un método de granulación de enrollamiento en donde un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente, lubricante y sus similares es agregado poco a poco sobre una
25 partícula de un vehículo inerte el cual sea el centro del núcleo

mientras se rocía un enlazador disuelto en un solvente adecuado tal como agua, alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol y sus similares) y sus similares, un método de recubrimiento de charola, un método de recubrimiento de lecho
5 fluidificado o un método de granulación derretida. Como la partícula del vehículo inerte, pueden ser utilizados por ejemplo, aquellos hechos de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y el tamaño de partícula promedio es preferentemente de aproximadamente 100 μm a
10 aproximadamente 1500 μm .

Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente de película, la superficie del núcleo puede ser cubierta con un agente protector. Como el agente protector, por ejemplo, las sustancias hidrofílicas mencionadas anteriormente, las
15 sustancias insolubles en agua y sus similares son utilizadas. Como el agente protector, preferentemente polietilenglicol y polisacáridos que tienen hidroxialquilo o carboxialquilo son utilizados, más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. El agente protector puede contener, como
20 un estabilizador, ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y sus similares, y lubricantes tales como talco y sus similares. Cuando el agente protector es utilizado, la cantidad de recubrimiento es de aproximadamente 1% hasta
25 aproximadamente 15% (p/p), preferentemente de

aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p), adicionalmente preferentemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% (p/p), con base en el núcleo.

El agente protector puede ser recubierto por un método de recubrimiento normal, y específicamente, el agente protector puede ser recubierto mediante un recubrimiento por rociado del núcleo, por ejemplo, por un método de recubrimiento de lecho fluidificado, un método de recubrimiento de charola y sus similares.

1. Recubrimiento del núcleo con un agente de película

Un núcleo obtenido en el paso I mencionado anteriormente es recubierto con una solución del agente de película obtenida al disolver por calor la sustancia insoluble en agua mencionada anteriormente y un polímero que puede hincharse dependiente del pH, y una sustancia hidrofílica, o al disolver o dispersarlas en un solvente, para proporcionar una preparación de liberación sostenida.

Como el método para recubrir un núcleo con una solución del agente de película, por ejemplo, es considerado un método de recubrimiento mediante rociado.

La proporción de la composición de una sustancia insoluble en agua, el polímero que puede hincharse o la sustancia hidrofílica en una solución del agente de película es apropiadamente seleccionado de forma que los contenidos de estos componentes en una película recubierta sean los

contenidos mencionados anteriormente, respectivamente.

La cantidad de recubrimiento de un agente de película es de aproximadamente 1 a aproximadamente 90% (p/p), preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (p/p), además preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% (p/p), con base en el núcleo (sin incluir la cantidad de recubrimiento de un agente protector).

Como el solvente en una solución del agente de película, agua o un solvente orgánico puede ser utilizado solo o en una mezcla del mismo. En el caso del uso como mezcla, la proporción de mezcla a un solvente orgánico (solvente agua/orgánico) puede ser variado en el rango de aproximadamente 1% al 100%, y preferentemente de 1% al 30%. El solvente orgánico no se encuentra particularmente restringido en el supuesto que se disuelva una sustancia insoluble en agua, y por ejemplo, alcoholes inferiores tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol de n-propílico y sus similares, alcanona menor tal como acetona y sus similares, se utilizan acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno y sus similares. Entre ellos, los alcoholes inferiores son preferibles y el alcohol etílico y el alcohol isopropílico son particularmente preferibles. Agua, y una mezcla de agua con un solvente orgánico son preferentemente utilizados como un solvente para un agente de película. En este caso, si es necesario, un ácido tal como ácido tartárico, ácido

cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y sus similares también pueden ser agregados en una solución del agente de película para estabilizar la solución del agente de película.

5 Una operación de recubrimiento mediante un recubrimiento por rociado puede ser llevada a cabo por un método de recubrimiento normal, y específicamente, puede ser efectuado al recubrir por rociado una solución del agente de película sobre un núcleo por un método de recubrimiento de lecho
10 fluidificado, un método de recubrimiento de charola y sus similares. En este caso, si es necesario, dichos óxido de titanio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido silícico anhidro ligero y sus similares también pueden ser agregados como un lubricante, y un éster de glicerina de ácido
15 graso, aceite de ricino hidrogenado, citrato de trietilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y sus similares también pueden ser agregados como un plastificador.

Después de recubrir con un agente de película, si es necesario, un agente antiestático tal como talco y sus similares
20 puede ser mezclado.

La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y sus similares) o sólida (partícula, píldora, tableta y sus similares). Como la preparación de liberación inmediata, los agentes de
25 administración oral y los agentes de administración parenteral

tales como una inyección y sus similares son utilizados, y se prefieren los agentes de administración oral.

La preparación de liberación inmediata, normalmente, puede contener, además de un fármaco de componente activo, también vehículos, aditivos y excipientes convencionalmente utilizados en el campo farmacéutico (de aquí en adelante, serán algunas veces abreviados como excipientes). El excipiente utilizado no está particularmente restringido en el supuesto de que sea un excipiente normalmente utilizado como un excipiente de preparación. Por ejemplo, como el excipiente para una preparación sólida oral, lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricada por Asahi Kasei Corporation, y sus similares), se consideran azúcar en polvo, azúcar granulado, manitol, ácido silícico anhidro ligero, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L-cisteína y sus similares, y preferentemente almidón de maíz y manitol y sus similares. Estos excipientes pueden ser utilizados solos o en combinación de dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, de aproximadamente 4.5% a aproximadamente 99.4% de p/p, preferentemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 98.5% de p/p, adicionalmente preferentemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 97% p/p, con base en la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

El contenido del fármaco en la preparación de liberación

inmediata puede ser seleccionada apropiadamente en el rango de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 95% p/p, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% p/p basada en la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, normalmente contiene, además de los componentes mencionados anteriormente, un agente de integración. Como este agente de integración, por ejemplo, calcio de carboximetilcelulosa (ECG-505, fabricado por Gotoju Yakuhin), croscarmelosa sódica (por ejemplo, Actisol, fabricada por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa sustituida (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (Matsutani Kagaku K.K), sodio de carboximetilalmidón (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), son utilizados almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y sus similares, por ejemplo, aquellos que desintegran un gránulo al absorber agua en contacto con agua, provocar hinchazón o crear un canal entre un ingrediente efectivo y puede ser utilizado un excipiente que constituye el núcleo. Estos agentes de desintegración pueden ser utilizados solos o en combinación de dos o más. La cantidad del agente de desintegración utilizada es apropiadamente seleccionada dependiendo del tipo y cantidad de mezcla del fármaco

utilizado, diseño de la propiedad de liberación y sus similares, y por ejemplo, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 30% p/p, preferentemente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15% p/p, con base en la cantidad total de la
5 preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, puede contener adicionalmente, además de la composición mencionada anteriormente, si se desea, aditivos convencionales en preparaciones sólidas. Como
10 un aditivo, son utilizados, por ejemplo, un enlazador (por ejemplo, sacarosa, gelatina, polvo de goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululán, dextrina y sus similares), un lubricante (por ejemplo, polietilenglicol, estearato
15 de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero (por ejemplo, Aerosil (Nippon Aerosil))), un tensioactivo (por ejemplo, tensioactivos aniónicos tales como alquilsulfato de sodio y sus similares, tensioactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ricino graso de sorbitan de
20 polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno y sus similares), un colorante (por ejemplo, materia colorante de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente de aperitivo (por ejemplo, un agente edulcorante, un agente de sabor y sus
25 similares), un absorbente, un conservador, un agente de

humectación, un agente antiestático y sus similares. Adicionalmente, como el estabilizador, un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y sus similares también pueden ser utilizados.

5 Como el enlazador mencionado anteriormente, hidroxipropilcelulosa, polietilénglicol y polivinilpirrolidona y los similares, son preferentemente utilizados.

La preparación de liberación inmediata puede ser preparada, con base en una tecnología normal de preparaciones
10 de producción, mezclar los componentes mencionados anteriormente, y si es necesario, adicionalmente amasar la mezcla y moldearla. La mezcla mencionada anteriormente es llevada por métodos generalmente utilizados, por ejemplo, mezclado, tejido y sus similares. Específicamente, cuando una
15 preparación de liberación inmediata es formada, por ejemplo, de una partícula, puede ser preparada, de acuerdo con los mismos medios que son utilizados en el método mencionado anteriormente para preparar un núcleo de una preparación de liberación sostenida, al mezclar los componentes utilizando un
20 granulador vertical, un amasador universal (fabricado por Hata Tekkosho, Corporation), y sus similares, y después, granular la mezcla mediante un método de granulación de extrusión, un método de granulación de lecho fluidificado y sus similares.

La preparación de liberación inmediata obtenida y la
25 preparación de liberación sostenida adicionales pueden ser

convertidas en productos o convertidas en productos apropiados
juntos con los excipientes de preparación y sus similares, de
forma separada, por un método ordinario, entonces, pueden ser
administradas de forma simultánea o pueden ser administradas
5 en combinación en cualquier intervalo de administración, o
pueden ser convertidas en una preparación para una
administración oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina,
tableta, cápsula) o convertida en una preparación para
administración oral apropiada junto con los excipientes de la
10 preparación y sus similares. También puede ser permisible que
sean convertidos en gránulos o partículas finas, y rellenados en
la misma cápsula para ser utilizados como una preparación para
una administración oral.

[3] Agente de desintegración rápida sublingual, bucal e
15 intraoral y preparación del mismo

Los agentes de desintegración rápida sublingual, bucal e
intraoral pueden ser una preparación sólida tal como una
tableta y sus similares, o pueden ser un parche oral de
membrana de la mucosa (película).

20 Como el agente de desintegración rápida sublingual, bucal
o intraoral, es preferida una preparación que contiene el
compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante
y un excipiente. Puede contener también agentes auxiliares
tales como lubricante, agente de isotonización, vehículo
25 hidrofílico, polímero que se puede dispersar en agua,

estabilizador y sus similares. Adicionalmente, para una absorción fácil y una eficiencia de uso *in vivo* aumentada, pueden ser contenidos β -ciclodextrina o derivados de β -ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina) y sus
5 similares.

Como el excipiente mencionado anteriormente, se consideran la lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y sus similares. Como el lubricante, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco,
10 sílice coloidal y sus similares, y particularmente, estearato de magnesio y sílice coloidal son preferibles. Como el agente de isotonización, se incluyen cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y sus similares, y particularmente, es preferible el manitol. Como el
15 vehículo hidrofílico, vehículos hidrofílicos que se pueden hinchar tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona de enlace transversal, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico, fosfato de di calcio, carbonato de calcio y sus similares son enlistados, y particularmente, es preferible
20 celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina) es preferible. Como el polímero que puede ser dispersado en agua, gomas (por ejemplo, goma tragacanto, goma de acacia, goma de ciamposis), alginatos (por ejemplo, alginato de sodio), se consideran los derivados de celulosa (por ejemplo,
25 metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón soluble en agua, ácido poliacrílico (por ejemplo., Carbomer), ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofilo, ácido
5 ascórbico, palmitato y sus similares, e hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y sus similares son los preferidos. Particularmente es preferible la, hidroxipropilmetilcelulosa. Como el estabilizador, se consideran
10 la cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y sus similares, y particularmente, ácido cítrico y ácido ascórbico son preferidos.

El agente de desintegración rápida sublingual, bucal o
15 intraoral puede ser producido al mezclar el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente mediante un método conocido de por sí. Adicionalmente, si se desea, los agentes auxiliares mencionados anteriormente, tales como el lubricante, agente de isotonización, vehículo
20 hidrofílico, polímero que puede ser dispersado en agua, pueden ser mezclados el estabilizador, colorante, agente edulcorante, conservador y sus similares. El agente de desintegración rápida sublingual, bucal o intraoral es obtenido al mezclar los componentes mencionados anteriormente de forma simultánea o
25 en un intervalo de tiempo, entonces se somete la mezcla a un

moldeado de creación de tableta bajo presión. Para obtener una dureza adecuada, también se puede permitir que los materiales sean humedecidos utilizando un solvente tal como agua, alcohol y sus similares si se desea, antes y después del proceso de elaboración de la tableta, y después del moldeado, los materiales son secados, para obtener un producto.

En el caso de moldeo en un parche de membrana de mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersible en agua antes mencionado (preferentemente hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y similares, se disuelven en un solvente tal como agua y similares, y la solución resultante se funde para proporcionar una película. Además, los aditivos tales como un plastificante, estabilizador, antioxidante, conservador, colorante, amortiguador, agente edulcorante y similares, también pueden ser agregados. Para impartir una elasticidad adecuada a la película, pueden estar contenidos glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol y similares, o para mejorar la adhesión de la película a un revestimiento de membrana de mucosa intraoral, también puede estar contenido un polímero bio-adhesivo (por ejemplo, policarbofil, carbopol). En la fundición, se vierte una solución en la superficie no adhesiva, que dispersa a un grosor uniforme (preferentemente de aproximadamente 10 a 1000 micras) a través de una herramienta de aplicación tal como una cuchilla doctor y

similares, posteriormente, la solución se seca para formar una película. Puede ser conveniente que la película formada de esta manera sea secada a temperatura ambiente bajo calor, y cortarse en un área deseada.

5 En la forma del agente de desintegración rápida intraoral preferible, se describen agentes de dosificación de dispersión rápida compuestos de un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un transportador soluble en agua o difusible en agua, el cual
10 es inerte para el compuesto de la presente o fármaco concomitante. Este cuerpo de red se extiende sublimando un solvente de la composición sólida constituida de una solución preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un solvente adecuado.

15 Es preferible que la composición de un agente de desintegración rápida intraoral contenga un agente que forma matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

 Los ejemplos del agente que forma matriz incluyen
20 gelatinas, dextrinas, proteínas animales o proteínas vegetales tales como proteína de semilla de frijol soya, trigo y psilio y similares, sustancias de caucho tal como goma arábica, goma guar, agar, xantan y similares; polisacáridos; ácidos algínicos; carboximetilcelulosa; carragenos; dextranos; pectinas;
25 polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y similares;

sustancias derivadas de un complejo de gelatina-goma arábica y similares. Además, están contenidos sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales
5 inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina y similares.

10 Se pueden introducir uno o más de los agentes que forman la matriz en una solución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente que forma matriz puede estar presente además en un tensoactivo, o puede estar presente mientras que se excluya al mismo tiempo un tensoactivo. Los
15 agentes que forman matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en una condición difusa, además de la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios
20 tales como un conservador, antioxidante, tensoactivo, agente de engrosamiento, colorante, agente de control de pH, agente de saborización, agente edulcorante, agente que cubre el sabor de la comida y similares. En la forma de colorante adecuado, se describen, óxido de hierro rojo, negro y amarillo, tintas FD & C
25 tal como azul 2, FD & C rojo 40 y similares fabricados por Ellis

y Everard. Los ejemplos del agente de saborización adecuada incluyen menta, frambuesa, licor, naranja, limón, uva, caramelo, vainilla, cereza, sabor de uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de los agentes de control de pH adecuados
5 incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido hidroclicórico y ácido maleico. Los ejemplos del agente edulcorante adecuado incluyen aspartame, acesulfame K y taumatin y similares. Los ejemplos del agente que cubre el sabor de los alimentos adecuado incluyen bicarbonato de sodio,
10 resina de intercambio de iones, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias absorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene compuestos de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad
15 normalmente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30% en peso, y se prefieren preparaciones (tal como el agente sublingual, el bucal y similares antes mencionado) que pueden disolver el 90% o más del compuesto
20 de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del rango de tiempo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 minutos, preferentemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 15 minutos, más preferentemente de aproximadamente 2 hasta aproximadamente
25 5 minutos, y las preparaciones de desintegración rápida

intraorales las cuales se desintegran dentro de un rango de 1 a 60 segundos, preferentemente de 1 a 30 segundos, preferentemente en forma adicional de 1 a 10 segundos, después de colocarse en una cavidad oral. El contenido del excipiente antes mencionado en la preparación es de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 99% en peso, preferentemente de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 90% en peso. El contenido de α -ciclodextrina o el derivado de α -ciclodextrina en toda la preparación es de aproximadamente hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido de lubricante en toda la preparación es de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10% en peso, preferentemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente de isotonización en toda la preparación es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 90% en peso, preferentemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70% en peso. El contenido del transportador hidrofílico en toda la preparación es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersible en agua en toda la preparación es de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 30% en peso, preferentemente de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizador en cada preparación es de aproximadamente 0.1 hasta

aproximadamente 10% en peso, preferentemente de aproximadamente 1 hasta 5% en peso. La preparación antes mencionada puede contener además aditivos tales como un colorante, agente edulcorante, conservador y similares, si es necesario.

La dosificación de un agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo del tipo del compuesto de la presente invención, edad, peso corporal, condición, forma de fármaco, método de administración, período de administración y similares, y por ejemplo, para un paciente con cáncer (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra en forma intravenosa, en una dosis de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferentemente aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente de aproximadamente 1.5 hasta aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una o varias veces con división de un día. Por supuesto, ya que la dosis tal como se describe varía dependiendo de diversas condiciones, algunas dosis pueden ser suficientes cantidades menores a la dosificación antes mencionada, además, algunas veces se tienen que

administrar cantidades superiores a dicho rango.

La cantidad del fármaco concomitante puede ajustarse en cualquier valor, a menos que sean problemáticos los efectos secundarios. La dosificación diaria en términos del fármaco
5 concomitante difiere dependiendo de la severidad del síntoma, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto de administración, período de administración, intervalo y naturaleza, farmacia, tipo de la preparación farmacéutica, tipo de ingrediente efectivo y similares, y no está restringido
10 particularmente, y la cantidad de un fármaco, en el caso de una administración oral por ejemplo, normalmente es de aproximadamente 0.001 hasta 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0.01 hasta 500 mg, preferentemente en forma adicional de aproximadamente 0.1 hasta 100 mg, per 1 kg de
15 peso corporal de un mamífero, lo cual normalmente se administra de 1 a 4 veces con división de un día.

En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del fármaco
20 concomitante, o el fármaco concomitante puede ser después de la administración del compuesto de la presente invención, aunque pueden administrarse en forma simultánea. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente activo que será administrado, la
25 forma de fármaco y método de administración, y por ejemplo,

cuando se administra primero el fármaco concomitante, se ejemplifica un método en el cual el compuesto de la presente invención se administra dentro de un rango de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferentemente de 10 minutos a 1 día, más
5 preferentemente de 15 minutos hasta 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en el cual el fármaco concomitante se administra dentro del rango de tiempo de 1 minuto a 1 día,
10 preferentemente de 10 minutos a 6 horas, más preferentemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración preferido, por ejemplo, el fármaco concomitante que ha sido moldeado en una preparación
15 de administración oral se administra oralmente en una dosificación diaria de aproximadamente 0.001 hasta 200 mg/kg, y aproximadamente 15 minutos después, el compuesto de la presente invención el cual ha sido moldeado en una preparación de administración oral y se administra oralmente en una
20 dosificación diaria de aproximadamente 0.005 a 100 mg/kg.

Además, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se pueden utilizar en forma concurrente con una terapia sin fármaco. Para ser precisos, el compuesto de la presente invención o el agente
25 de combinación de la presente invención se pueden combinar

con una terapia sin fármaco tal como (1) cirugía (2) quimioterapia de hipertensión utilizando angiotensina II etc., (3) terapia genética, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia y similares.

5 Por ejemplo, al utilizar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención, antes o después de una cirugía y similares, o antes o después de un tratamiento combinado de dos o tres tipos de los mismos, se pueden producir efectos tales como la prevención del
10 surgimiento de resistencia, prolongación de la supervivencia libre de enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia de cáncer, prolongación de vida y similares.

Además, es posible combinar un tratamiento con el compuesto de la presente invención o el agente de combinación
15 de la presente invención con una terapia de soporte [(i) administración de antibiótico (por ejemplo, tipo β -lactam tal como pansorin y similares, tipo macrólido tal como claritromicin y similares) para la complicación con diversas enfermedades infecciosas, (ii) administración de transfusión con alto
20 contenido de calorías, preparación de aminoácido o preparación de vitamina general para la mejoría de mala nutrición, (iii) administración de morfina para mitigar el dolor, (iv) administración de un agente farmacéutico para disminuir efectos secundarios tales como náusea, vómito, anorexia,
25 diarrea, leucopenia, trombocitopenia, concentración de

hemoglobina disminuida, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares y (v) administración de un agente farmacéutico para suprimir resistencia a fármacos múltiples del cáncer y similares.

5 Preferentemente, el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administran en forma oral (incluyendo preparaciones de liberación sostenida), intravenosa (incluyendo bolos, infusiones y clatratos) en forma subcutánea e intramuscular (incluyendo
10 bolos, infusiones y preparaciones de liberación sostenida), transdérmica, intratumoral o en forma próxima antes o después de que se lleve a cabo el tratamiento antes descrito.

 Como un período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la misma
15 antes de la cirugía, etc., por ejemplo, se puede administrar una vez de aproximadamente 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, etc., o de 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. En esta forma, la cirugía, etc. puede llevarse a cabo fácilmente debido, por ejemplo, a que el
20 tejido de cáncer puede ser reducido administrando el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía y similares.

 Como un período para administrar el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la misma
25 después de la cirugía, etc., por ejemplo, se puede administrar

en forma repetida durante algunas semanas hasta 3 meses, aproximadamente 30 minutos a 24 horas después de la cirugía y similares. En esta forma, se aumenta el efecto de la cirugía, etc., administrando el compuesto de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía y similares.

EJEMPLOS

La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales, los cuales no se construyen como limitantes.

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la pureza de los compuestos se midió bajo las siguientes condiciones HPLC. Dispositivo de medición: sistema SHIMADZU Corporation LC-10 Avp.

columna: CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μ m, 2.0 X 50 mm

solvente: Solución A; agua que contienen ácido trifluoroacético al 0.1%

Solución B; acetonitrilo que contiene ácido 0.1%

Ciclo de gradiente: 0.00 minutos (Solución A/Solución B=90/10), 4.00 minutos (Solución A/Solución B=5/95), 5.50 minutos (Solución A/Solución B=5/95), 5.51 minutos (Solución A/Solución B=90/10), 8.00 minutos (Solución A/Solución B=90/10)

volumen de inyección: 2 μ l

rango de flujo: 0.5 ml/min

método de detección: UV 220 nm

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, la purificación de los compuestos mediante HPLC de preparación se llevó a
5 cabo bajo las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Gilson Company Inc., Sistema de Purificación de Alto Rendimiento

columna: YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μ m, 50 X 20 mm

método de detección: UV 220 nm

10 solvente: Solución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0.1%

Solución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0.1%

ciclo de gradiente: ejemplo representativo 0.00 min
15 (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 1.00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 5.20 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 6.40 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=0/100), 6.50 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 6.60 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), rango de flujo: 25 mL/min, o
20 0.00 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10), 1.00 minuto (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10), 4.00 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=10/95), 8.50 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=10/95), 8.60 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10), 8.70 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10),
25 rango de flujo: 20 mL/min

En los Ejemplos de Referencia y Ejemplos, se midió el espectro de masa (MS) bajo las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Método de ionización de
plataforma de micromasa II o Waters ZMD: Ionización Química
5 de Presión Atmosférica (APCI) o método de ionización de
impacto de electrones (Ionización de Rocío de Electrones: ESI)

En el Ejemplo de Referencia y Ejemplo, el espectro de
masa HPLC (LC-MS) – fue medido bajo las siguientes
condiciones.

10 dispositivo de medición: Micromass ZMD, Agilent
Technologies HP1100 y 1200 LC/MSD

columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 1.5 X 35 mm

solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene ácido
trifluoroacético al 0.05%

15 SOLUCIÓN B; acetonitrilo que contiene ácido
trifluoroacético al 0.04%

ciclo de gradiente: 0.00 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN
B=90/10), 2.00 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 2.75
minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 2.76 minutos
20 (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10),

3.45 minutos (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=90/10)

volumen de inyección: 2 μ L, rango de flujo: 0.5
mL/minutos, método de detección: UV 220 nm

método de ionización: método de ionización de impacto de
25 electrones (Electron Spray Ionization: ESI)

Se midió el espectro RMN ^1H utilizando tetrametilsilano como el estándar interno mediante AVANCE DPX-300 (300MHz) fabricado por Bruker, AV-300M (300MHz) fabricado por Bruker y VARIAN Mercury-300 (300MHz), y todos los valores se

5 mostraron mediante ppm.

Como el aparato de reacción de microondas, se utilizó Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.

A menos que se especifique de otra manera, el valor numérico del solvente mezclado muestra una proporción de

10 mezcla de volumen de cada solvente. A menos que se especifique lo contrario % significa %. Aunque la temperatura de la habitación (temperatura ambiente) en la presente especificación significa una temperatura de 10°C hasta aproximadamente 35°C , no está limitada en forma estrictamente

15 particular.

Otras abreviaturas utilizadas en la presente invención significan lo siguiente:

s: singlete

d: dobleto

20 t: tripleto

s q: cuarteto

spt: septeto

m: multipleteo

br: amplio

25 J: constante de acoplamiento

Hz: hertz

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: sulfóxido-d₆ de dimetilo

CD₃OD: metanol deuterado

5 ¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protones

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

WSCD: carbodiimida soluble en agua clorhidrato de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)

10 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico

CDI: N,N'-carbonildiimidazol

DMT-MM: cloruro de 4-(4, 6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

15 DPPA: azida de difenilfosforilo

MeCN: acetonitrilo

TFA: ácido trifluoroacético

Me: metilo

Et: etilo

20 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DIPEA: diisopropiletilamina

Ejemplo de Referencia 1

Producción de (2Z)-3-(fenilamino)pent-2-enoato de metilo

25 Una mezcla de 3-oxovalerato de metilo (5.21 g, 40.0

mmoles), anilina (3.66 mL, 40.0 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (533 mg, 2.80 mmoles) y ciclohexano (25 mL), se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, el material insoluble
5 se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=98:2→94:6) para proporcionar el compuesto del título (5.93 g, 72%) en la forma de un aceite incoloro.

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.35 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.59 (3H, s), 4.73 (1H, s), 7.09-7.29 (3H, m), 7.31-7.47 (2H, m), 10.29 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2

Producción de 3-(fenilamino)pentanoato de metilo

15 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (5.00 g, 24.4 mmoles), carbono de paladio al 10% (2.50 g) y THF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo
20 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=99:1→93:7) para proporcionar el compuesto del título (4.15 g, 82%) en la forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz),
25 1.44-1.59 (2H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.59-3.71

(1H, m), 5.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.42-6.63 (3H, m), 6.98-7.12 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 3

Producción de 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 2 (4.05 g, 19.5 mmoles), (cloroformil)acetato de etilo (3.71 mL, 29.3 mmoles), trietilamina (5.40 mL, 39.0 mmoles) y THF (41 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregaron etanol (188 mL) y una solución de etanol al 20% (13.3 mL, 39.0 mmoles) de etóxido de sodio y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo se le agregó ácido hidroc্লórico 1N (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano: acetato de

etilo=98:2→70 :30) para proporcionar el compuesto del título (3.15 g, 56%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.77 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.53-1.68 (2H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.1Hz), 7.15-7.54 (5H, m), 12.64 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 4

Producción de 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

10 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 3 (3.15 g, 10.9 mmoles), 2,3-dicloro-5,6-diciano-4-benzoquinona (2.97 g, 13.1 mmoles) y tolueno (63 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice amino (eluato, 15 acetato de etilo:etanol=100:0→95:5) para proporcionar el compuesto del título (2.66 g, 85%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.13 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.01 (1H, s), 7.15-7.34 (2H, m), 7.36-7.71 (3H, m), 25

12.43 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 5

Producción de 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

5 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 4 (2.66 g, 9.26 mmoles), oxicloruro fosforoso (2.59 mL, 27.8 mmoles) y MeCN (53 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó hielo-agua. El sólido
10 precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (2.11 g, 75%) en la forma de un polvo amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.26 (2H, q, J =
15 7.1Hz), 6.46 (1H, s), 7.28-7.40 (2H, m), 7.45-7.66 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 6

Producción de 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 5
20 (2.11 g, 6.90 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (2.12 g, 13.8 mmoles), trietilamina (10.6 mL) y etanol (63 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó agua (50 mL), y la mezcla se acidificó con
25 ácido clórico. El precipitado se recolectó mediante filtración, y

se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1.72 g, 73%) en la forma de un polvo color beige.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □: 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.46 (1H, s), 7.16-7.30 (2H, m), 7.40-7.58 (3H, m), 8.89 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 7

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-5-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 6 (1.28 g, 3.76 mmoles), carbonato de cesio (1.47 g, 4.51 mmoles), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.597 mL, 4.14 mmoles) y DMF (12.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le agregó agua (50 mL), y el precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1.55 g, 97%) en la forma de un polvo color beige.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □: 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.21 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.83 (2H, q, J = 9.3Hz), 6.62 (1H, s), 7.23-7.33 (2H, m), 7.43-7.60 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 8

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-5-fenil-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 (1.40 g, 3.31 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (2.80 mL) y etanol (42 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó agua (30 mL), y la mezcla se acidificó con ácido hidrocórico 5N. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1.08 g, 82%) en la forma de un polvo color beige.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.81 (2H, q, J = 9.3Hz), 6.60 (1H, s), 7.16-7.38 (2H, m), 7.39-7.66 (3H, m), 12.72 (1H, br s).

15 Ejemplo de Referencia 9

Producción de (2Z)-3-[(2,6-difluorofenil)amino]pent-2-enoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, a partir del compuesto del título (8.31 g, 86%) se obtuvo un aceite incoloro de 3-oxovalerato de metilo (5.21 g, 40.0 mmoles), 2,6-difluoroanilina (4.03 mL, 40.0 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (533 mg, 2.80 mmoles) y ciclohexano (25 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.04 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.60 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.17-7.29

(2H, m), 7.34-7.51 (1H, m), 9.56 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 10

Producción de 3-[(2,6-difluorofenil)amino]pentanoato de metilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 9
5 (7.90 g, 32.7 mmoles), carbono activado-platino al 5% (2.37 g),
ácido acético (26 mL) y etanol (53 mL), se agitó a una
temperatura durante 7 horas bajo una atmósfera de hidrógeno.
El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado
se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una
10 solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa natural
(100 mL), y la mezcla se extractó con acetato de etilo (200 mL).
El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre
sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó
mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión
15 reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de
columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de
etilo=99:1→93:7) para proporcionar el compuesto del título
(4.29 g, 54%) en la forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz),
20 1.41-1.61 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.86 (1H, s),
4.62-4.77 (1H, m), 6.59-6.77 (1H, m), 6.84-7.01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 11

Producción de 1-(2,6-difluorofenil)-6-etil-4-hidroxi-2-oxo- 1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de etilo

25 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 10

(3.70 g, 15.2 mmoles), (cloroformil)acetato de etilo (2.89 mL, 22.8 mmoles) y THF (37 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada (100 mL), y la mezcla se extractó con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó etanol (109 mL) y una solución de etanol al 20% (6.72 mL, 19.8 mmoles) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se le agregó ácido hidroclicórico 1N (100 mL), y la mezcla se extractó con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano: acetato de etilo=95:5→70:30) para proporcionar el compuesto del título (4.75 g, 96%) en la forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J = 6.99 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 17.4, 5.1 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 17.4, 6.0 Hz), 3.61-3.81 (1H, m), 4.14-4.29 (2H, m), 7.10-7.32 (2H, m), 7.37-7.56 (1H, m), 12.86

(1H, br s).

Ejemplo de Referencia 12

Producción de 1-(2,6-difluorofenil)-6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

5 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (3.47 g, 74%) fue obtenido en la forma de un sólido color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 11 (4.75 g, 14.6 mmoles), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (3.65 g, 16.1 mmoles) y tolueno
10 (95 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.21 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.13 (1H, s), 7.32-7.44 (2H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 12.55 (1H, br s).

15 Ejemplo de Referencia 13

Producción de 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (4.05 g, 98%) obtenido en
20 la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 12 (3.47 g, 12.1 mmoles), oxiclورو fosforoso (3.38 mL, 36.2 mmoles) y MeCN (69 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.30 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.29 (2H, q, J =
25 7.1Hz), 6.63 (1H, s), 7.37-7.52 (2H, m), 7.63-7.83 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 14

Producción de 5-(2,6-difluorofenil)-6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 6, el compuesto del título (2.90 g, 88%) fu obtenido en la forma de un polvo color beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 (3.00 g, 8.78 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (2.70 g, 17.6 mmoles), trietilamina (15 mL) y etanol (60 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □: 1.04 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.23 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.62 (1H, s), 7.31-7.44 (2H, m), 7.56-7.73 (1H, m), 9.04 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 15

Producción de 5-(2,6-difluorofenil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (1.56 g, 78%) fue obtenido en la forma de un sólido color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 14 (1.64 g, 4.36 mmoles), carbonato de cesio (1.70 g, 5.23 mmoles), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.691 mL, 4.79 mmoles) y DMF (16.4 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □: 1.06 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.27 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.90 (3H, s),

4.27 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.81 (2H, q, J = 9.3Hz), 6.75 (1H, s),
7.32-7.44 (2H, m), 7.60-7.73 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 16

Producción de ácido 5-(2,6-difluorofenil)-6-etil-1-metil-4-oxo-3-
5 (2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-
carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de
Referencia 8, el compuesto del título (1.07 g, 84%) fue obtenido
en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto
10 del Ejemplo de Referencia 15 (1.36 g, 2.97 mmoles), una
solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (1.36 mL) y etanol (27
mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.5Hz),
2.27 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.90 (3H, s), 4.79 (2H, q, J = 9.3Hz),
15 6.73 (1H, s), 7.30-7.48 (2H, m), 7.56-7.76 (1H, m), 12.85 (1H,
br s).

Ejemplo de Referencia 17

Producción de 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-
1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

20 A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 6
(150 mg, 0.441 mmoles) en acetona (3.0 mL) se le agregaron
carbonato de potasio (122 mg, 0.882 mmoles) y sulfato de
dietilo (86.4 μL , 0.662 mmoles), y la mezcla se agitó con
calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de
25 reacción se enfrió a una temperatura de 0°C, se agregó agua

(20 mL) a esto, y la mezcla se extractó con acetato de etilo (50 mL). El extracto se lavó con salmuera (20 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, acetato de etilo:etanol=90:10→60:40) para proporcionar el compuesto del título (141 mg, 87%) en la forma de un polvo color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.19 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.55 (1H, s), 7.20-7.29 (2H, m), 7.40-7.57 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 18

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (115 mg, 88%) fue obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 17 (141 mg, 0.383 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.282 mL) y etanol (2.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.85 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.53 (1H, s), 7.18-7.31 (2H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 12.43 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 19

Producción de 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 6
5 (150 mg, 0.441 mmoles) en acetona (3.0 mL) se le agregaron
carbonato de potasio (122 mg, 0.882 mmoles) y sulfato de
diisopropilo (110 uL, 0.662 mmoles), y la mezcla se agitó con
calentamiento bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de
reacción se enfrió a una temperatura de 0°C, se agregó agua
10 (20 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El
extracto se lavó con salmuera (20 mL), y se secó sobre sulfato
de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante
filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el
residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel
15 de sílice (eluato, acetato de etilo:etanol=90:10→60:40) para
proporcionar el compuesto del título (105 mg, 62%) en la forma
de un polvo color amarillo pálido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz),
1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.18 (2H, q, J
20 = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.75 (1H, spt, J
= 6.0 Hz), 6.54 (1H, s), 7.18-7.34 (2H, m), 7.40-7.61 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 20

Producción de ácido 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

25 A través de un método similar al del Ejemplo de

Referencia 8, el compuesto del título (98.0 mg, 100%) fue obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 19 (105 mg, 0.275 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.210 mL) y etanol (2.1 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.72 (1H, spt, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, s), 7.20-7.29 (2H, m) 7.41-7.58 (3H, m), 12.31 (1H, br s).

10 Ejemplo de Referencia 21

Producción de (2Z)-3-[(4-fluorofenil)amino]pent-2-enoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (11.4 g, 67%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir de 3-oxovalerato de metilo (10.0 g, 76.8 mmoles), 4-fluoroanilina (7.36 mL, 76.8 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (730 35 mg, 3.84 mmoles), ciclohexano (40 mL) y tolueno (10 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.27 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.58 (3H, s), 4.70 (1H, s), 7.14-7.31 (4H, m), 10.12 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 22

Producción de 3-[(4-fluorofenil)amino]pentanoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 10, el compuesto del título (7.71 g, 68%) fue

obtenido en la forma de un aceite color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 21 (11.2 g, 50.2 mmoles), platino-carbono activado al 5% (2.24 g), ácido acético (56 mL) y etanol (56 mL).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.40-1.59 (2H, m), 2.43 (2H, dd, J = 6.5, 2.7Hz), 3.52-3.65 (4H, m), 5.53 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.50-6.61 (2H, m), 6.84-6.95 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 23

- 10 Producción de 6-etil-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

- Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 22 (7.70 g, 34.2 mmoles), (cloroformil)acetato de etilo (6.50 mL, 51.3 mmoles) y THF (77 mL) se agitó a temperatura ambiente
15 durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada (100 mL), y la mezcla se extractó con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó
20 mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó etanol (232 mL) y una solución de etanol al 20% (17.5 mL, 51.3 mmoles) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
25 reducida, al residuo se le agregó ácido hidroc্লórico 1N (100

mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=98:2→70:30). A la solución de tolueno (210 mL) del aceite color amarillo obtenido, se le agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (8.54 g, 37.6 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se pasó a través de gel de sílice amino (eluato, acetato de etilo:etanol=1:1), y el eluato se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=95:5→50:50) para proporcionar el compuesto del título (5.04 g, 48%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.14 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.01 (1H, s), 7.25-7.42 (4H, m), 12.43 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 24

25 Producción de 4-cloro-6-etil-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-

dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (4.36 g, 82%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 23 (5.04 g, 16.5 mmoles), oxiclورو fosforoso (4.62 mL, 49.5 mmoles) y MeCN (100 mL). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.46 (1H, s), 7.34-7.48 (4H, m).

10 Ejemplo de Referencia 25

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 24 (3.70 g, 11.4 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (3.51 g, 22.9 mmoles), diisopropiletilamina (9.93 mL, 57.0 mmoles) y etanol (37 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse, se le agregó a la mezcla de reacción una solución de etanol al 20% (15 mL) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y al residuo se le agregó agua (50 mL), y la mezcla se acidificó con ácido hidroclicóric 2N. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (3.92 g, 96%) en la forma de un polvo color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.18 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.49 (1H, s), 7.28-7.40 (4H, m), 8.87 (1H, br s).

5 Ejemplo de Referencia 26

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (146 mg, 66%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (180 mg, 0.502 mmoles) carbonato de cesio (196 mg, 0.602 mmoles), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (79.7 μL , 0.553 mmoles) y DMF (1.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.21 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.82 (2H, q, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.62 (1H, s), 7.27-7.45 (4H, m).

20 Ejemplo de Referencia 27

Producción de ácido 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (120 mg, 88%) fue

obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 26 (145 mg, 0.329 mmoles), solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.290 mL) y etanol (2.9 mL).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.21 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.80 (2H, q, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.59 (1H, s), 7.29-7.41 (4H, m), 12.74 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 28

- Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-4,5-
10 dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

- A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 17, el compuesto del título (149 mg, 67%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (200 mg, 0.558
15 mmoles), carbonato de potasio (154 mg, 1.12 mmoles), sulfato de dietilo (94.8 μL , 0.726 mmoles) y acetona (4.0 mL).

- ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.19 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J =$
20 7.1Hz), 6.55 (1H, s), 7.25-7.44 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 29

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

- A través de un método similar al del Ejemplo de
25 Referencia 8, el compuesto del título (119 mg, 86%) fue

obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 28 (149 mg, 0.386 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.298 mL) y etanol (3.0 mL).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.19 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1H, s), 7.26-7.40 (4H, m), 12.44 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 30

- 10 Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

- A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto del título (120 mg, 54%) fue obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir
15 del compuesto del Ejemplo de Referencia 25 (200 mg, 0.558 mmoles), carbonato de potasio (154 mg, 1.12 mmoles), sulfato de diisopropilo (120 μL , 0.726 mmoles) y acetona (4.0 mL).

- ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.19 (2H, q, J
20 = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.74 (1H, spt, J = 6.0 Hz), 6.55 (1H, s), 7.28-7.41 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 31

- Producción de ácido 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-
25 carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (90.9 mg, 81%) fue obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 30 (120 mg, 0.300 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.240 mL) y etanol (2.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.19 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.85 (3H, s), 4.63-4.79 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.26-7.40 (4H, m), 12.32 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 32

Producción de (2Z)-3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino}pent-2-enoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (11.5 g, 55%) fue obtenido en la forma de un aceite incoloro a partir de 3-oxovalerato de metilo (10.0 g, 76.8 mmoles), 4-trifluorometilanilina (9.54 mL, 76.8 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (730 mg, 3.84 mmoles) y ciclohexano (50 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.43-2.50 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.86 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.4Hz), 10.42 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 33

Producción de 3-[[4-(trifluorometil)fenil]amino}pentanoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 10, el compuesto del título (5.88 g, 89%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 (6.54 g, 23.9 mmoles), platino-carbono activado al 5% (654 mg), ácido acético (33 mL) y etanol (33 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.40-1.66 (2H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.65-3.82 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 6.67 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 34

Producción de 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 11, el compuesto del título (3.28 g, 47%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 33 (5.88 g, 21.4 mmoles), (cloroformil)acetato de etilo (3.51 mL, 27.8 mmoles), THF (59 mL) y una solución de etanol al 20% (13.4 mL, 39.4 mmoles) de etóxido de sodio y etanol (77 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.79 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.56-1.70 (2H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 17.4, 2.5\text{Hz}$), 3.22-3.31 (1H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 12.74 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 35

Producción de 6-etil-4-hidroxi-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (1.95 g, 63%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 34 (3.28 g, 8.74 mmoles), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2.20 g, 9.61 mmoles) y tolueno (66 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.13 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.04 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3Hz), 12.48 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 36

Producción de 4-cloro-6-etil-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (1.79 g, 87%) fue obtenido en la forma de un sólido color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 35 (1.95 g, 5.49 mmoles), oxicloruro fosforoso (1.53 mL, 16.5 mmoles) y MeCN (39 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.19 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.50 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.3Hz).

Ejemplo de Referencia 37

Producción de 6-etil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

5 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 25, el compuesto del título (1.78 g, 91%) fue obtenido en la forma de un polvo color beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 36 (1.79 g, 4.79 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (1.47 g, 9.58 mmoles),
10 trietilamina (8.95 mL), etanol (36 mL) y una solución de etanol al 20% (8.95 mL) de etóxido de sodio.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.17 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.54 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4Hz),
15 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.93 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 38

Producción de 6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

20 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (270 mg, 90%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 37 (250 mg, 0.612 mmoles), carbonato de cesio (239 mg, 0.734 mmoles),
25 trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (97.1 μL , 0.673

mmoles) y DMF (2.5 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.3Hz),
1.29 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.89 (3H, s),
4.27 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.81 (2H, q, J = 9.1Hz), 6.67 (1H, s),
5 7.58 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4Hz).

Ejemplo de Referencia 39

Producción de ácido 6-etil-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-
5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-
carboxílico

10 A través de un método similar al del Ejemplo de
Referencia 8, el compuesto del título (115 mg, 45%) fue
obtenido en la forma de un sólido color amarillo a partir del
compuesto del Ejemplo de Referencia 38 (270 mg, 0.551
mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N
15 (0.540 mL) y etanol (5.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.3Hz),
2.20 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.89 (3H, s), 4.79 (2H, q, J = 9.3Hz),
6.65 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3Hz),
12.77 (1H, br s).

20 Ejemplo de Referencia 40

Producción de 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-[4-
(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-
carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de
25 Referencia 17, el compuesto del título (139 mg, 52%) fue

obtenido en la forma de un polvo color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 37 (250 mg, 0.612 mmoles), carbonato de potasio (169 mg, 1.12 mmoles), sulfato de dietilo (104 μ L, 0.796 mmoles) y acetona (5.0 mL).

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$:1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.87 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.60 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz).

10 Ejemplo de Referencia 41

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-1-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de
15 Referencia 8, el compuesto del título (101 mg, 78%) fue obtenido en la forma de un sólido color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 40 (139 mg, 0.319 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.278 mL) y etanol (2.8 mL).

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$:1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.58 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.46 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 42

25 Producción de 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-[4-

(trifluorometil)fenil]-4, 5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto del título (130 mg, 47%) fue
5 obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 37 (250 mg, 0.612 mmoles), carbonato de potasio (169 mg, 1.12 mmoles), sulfato de diisopropilo (132 uL, 0.796 mmoles) y acetona (5.0 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$:1.03 (3H, t, J = 7.4Hz),
10 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.87 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.65-4.81 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4Hz).

Ejemplo de Referencia 43

15 Producción de ácido 6-etil-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (122 mg, 100%) fue
20 obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 42 (130 mg, 0.289 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.260 mL) y etanol (2.6 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) $\square$:1.03 (3H, t, J = 7.3Hz),
25 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.18 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.87 (3H, s),

4.60-4.77 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.4Hz), 12.35 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 44

Producción de (2Z)-3-[(4-metoxifenil)amino]pent-2-enoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (10.5 g, 67%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir de 3-oxovalerato de metilo (8.67 g, 66.6 mmoles), 4-metoxianilina (8.20 g, 66.6 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (633 mg, 3.33 mmoles), ciclohexano (30 mL) y tolueno (30 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.22 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.64 (1H, s) 6.90-6.97 (2H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 10.05 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 45

Producción de 3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil) (4-metoxifenil)amino]pentanoato de metilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 44 (10.5 g, 44.6 mmoles), platino-carbono activado al 5% (1.05 g), ácido acético (50 mL) y etanol (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturada (100 mL), y la mezcla se extractó con acetato de etilo (200 mL).

El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregaron THF (97 mL) y (cloroformil)acetato de etilo (6.17 mL, 48.8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa saturada (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=99:1→50:50) para proporcionar el compuesto del título (4.22 g, 27%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 3.01 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.97 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.77-4.95 (1H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.07-7.22 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 46

Producción de 6-etil-4-hidroxil-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 45 (4.22 g, 12.0 mmoles), una solución de etanol al 20% (8.17 mL,

24.0 mmoles) de etóxido de sodio y etanol (42 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó ácido hidroclicórico 1N (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano: acetato de etilo=99:1→50:50) para proporcionar el compuesto del título (2.47 g, 64%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.76 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.47-1.66 (2H, m), 2.52-2.62 (1H, dm), 3.13-3.29 (1H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.2Hz), 6.84-7.02 (2H, m), 7.11-7.32 (2H, m), 12.61 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 47

Producción de 6-etil-4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título (2.35 g, 96%) fue obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 46 (2.47 g, 7.73 mmoles), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.93 g, 8.51 mmoles) y tolueno (49 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.03 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.79 (3H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.61 (1H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 12.24 (1H, br s).

5 Ejemplo de Referencia 48

Producción de 4-cloro-6-etil-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título (2.01 g, 80%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 47 (2.35 g, 7.41 mmoles), oxiclورو fosforoso (2.06 mL, 22.2 mmoles) y MeCN (47 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.22 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.43 (1H, s), 6.98-7.15 (2H, m), 7.18-7.32 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 49

Producción de 6-etil-3-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 25, el compuesto del título (2.02 g, 91%) fue obtenido en la forma de un polvo color beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 48 (2.01 g, 5.99 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (1.84 g, 12.0 mmoles), trietilamina (10 mL), etanol (40 mL) y una solución de etanol al

20% (10 mL) de etóxido de sodio.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.4Hz),
1.32 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.81 (3H, s),
3.82 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.47 (1H, s), 6.97-7.10
5 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 8.88 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 50

Producción de 6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

10 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (295 mg, 81%) fue obtenido en la forma de un polvo color beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 49 (300 mg, 0.810 mmoles), carbonato de cesio (317 mg, 0.972 mmoles),
15 trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (128 μL , 0.891 mmoles) y DMF (3.0 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.4Hz),
1.29 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.23 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s),
3.87 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.83 (2H, q, J = 9.2Hz),
20 6.59 (1H, s), 6.98-7.10 (2H, m), 7.12-7.24 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 51

Producción de ácido 6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

25 A través de un método similar al del Ejemplo de

Referencia 8, el compuesto del título (171 mg, 63%) fue
obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del
compuesto del Ejemplo de Referencia 50 (290 mg, 0.641
mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N
5 (0.580 mL) y etanol (5.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.4Hz),
2.22 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.81 (2H, q,
J = 9.3Hz), 6.57 (1H, s), 7.00-7.11 (2H, m), 7.13-7.23 (2H, m),
12.70 (1H, br s).

10 Ejemplo de Referencia 52

Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-4,5-
dihidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de
Referencia 17, el compuesto del título (163 mg, 50%) fue
15 obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del
compuesto del Ejemplo de Referencia 49 (300 mg, 0.810
mmoles), carbonato de potasio (224 mg, 1.62 mmoles), sulfato
de dietilo (138 μL , 1.05 mmoles) y acetona (6.0 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz),
20 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.21 (2H, q, J =
7.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26
(2H, q, J = 7.1Hz), 6.52 (1H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.10-7.22
(2H, m).

Ejemplo de Referencia 53

25 Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-

oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (139 mg, 92%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del
5 compuesto del Ejemplo de Referencia 52 (163 mg, 0.409 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.326 mL) y etanol (3.3 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □:1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s),
10 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.50 (1H, s), 6.99-7.09 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 12.41 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 54

Producción de 6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

15 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto del título (141 mg, 42%) fue obtenido en la forma de un sólido color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 49 (300 mg, 0.810 mmoles) carbonato de potasio (224 mg, 1.62 mmoles), sulfato de diisopropilo (174 µL, 1.05 mmoles) y acetona (6.0 mL).
20

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □:1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.2Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.21 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.66-4.84 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.99-7.09 (2H, m), 7.11-7.20 (2H,
25 m).

Ejemplo de Referencia 55

Producción de ácido 6-etil-5-(4-metoxifenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

5 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (123 mg, 94%) fue obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 54 (141 mg, 0.342 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N
10 (0.282 mL) y etanol (2.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.63-4.81 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 12.29 (1H, br s).

15 Ejemplo de Referencia 56

Producción de (2Z)-3-[(3-fluorofenil)amino]pent-2-enoato de metilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título (5.00 g, 45%) fue obtenido
20 en la forma de un aceite incoloro a partir de 3-oxovalerato de metilo (6.42 g, 49.3 mmoles), 3-fluoroanilina (5.48 g, 49.3 mmoles), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (281 mg, 1.48 mmoles), ciclohexano (23 mL) y tolueno (23 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz),
25 2.41 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.59 (3H, s), 4.77 (1H, s), 6.96-7.15

(3H, m), 7.34-7.45 (1H, m), 10.27 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 57

Producción de 3-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)(3-fluorofenil)amino]pentanoato de metilo

5 A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 45, el compuesto del título (4.41 g, 58%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 56 (5.00 g, 22.4 mmoles), platino-carbono activado (1.00 g), ácido acético (25 mL), etanol
10 (25 mL), (cloroformil)acetato de etilo (5.17 mL, 40.9 mmoles) y THF (46 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.36-1.52 (2H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.97 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.70-4.89
15 (1H, m), 7.06-7.21 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.48-7.60 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 58

Producción de 6-etil-1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

20 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 57 (4.41 g, 13.0 mmoles), una solución de etanol al 20% (8.85 mL, 26.0 mmoles) de etóxido de sodio y etanol (44 mL) se agitó a una temperatura de 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le
25 agregó ácido hidroclicórico 1N (100 mL), y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante
5 cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=95:5→50:50). A la solución de tolueno (56 mL) del aceite color amarillo obtenido se le agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2.28 g, 10.1 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1
10 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel
15 de sílice amino (eluato, acetato de etilo:etanol=1:1) para proporcionar el compuesto del título (2.11 g, 53%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.16 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.00 (1H, s), 7.07-7.17 (1H, m), 7.23-7.41 (2H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 12.44 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 59

Producción de 4-cloro-6-etil-1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

25 A través de un método similar al del Ejemplo de

Referencia 5, el compuesto del título (1.71 g, 76%) fue obtenido en la forma de un aceite color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 58 (2.11 g, 6.91 mmoles), oxicloruro fosforoso (2.57 mL, 27.6 mmoles) y MeCN (42 mL).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □:1.00 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.22 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.47 (1H, s), 7.20-7.27 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.54-7.66 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 60

- 10 Producción de 6-etil-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 25, se obtuvo el compuesto del título (1.75 g, 93%) en la forma de un sólido color amarillo a partir compuesto del
15 Ejemplo de Referencia 59 (1.71 g, 5.28 mmoles), clorhidrato de sarcosinato de etilo (1.62 g, 10.6 mmoles), trietilamina (8.6 mL), etanol (34 mL) y una solución de etanol al 20% (8.6 mL) de etóxido de sodio.

- 20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) □:1.03 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.75 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.45 (1H, s), 7.08-7.17 (1H, m), 7.20-7.39 (2H, m), 7.48-7.62 (1H, m), 8.65 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 61

- 25 Producción de 6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto del título (240 mg, 89%) fue
5 obtenido en la forma de un sólido color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 60 (220 mg, 0.614 mmoles), carbonato de cesio (240 mg, 0.737 mmoles), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (97.4 uL, 0.675 mmoles) y DMF (2.2 mL).

10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.23 (2H, q, J = 7.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.82 (2H, q, J = 9.3Hz), 6.63 (1H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.26-7.41 (2H, m), 7.50-7.67 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 62

15 Producción de ácido 6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (220 mg, 98%) fue
20 obtenido en la forma de un polvo color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 61 (240 mg, 0.545 mmoles), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.480 mL) y etanol (4.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.3Hz),
25 2.23 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.88 (3H, s), 4.80 (2H, q, J = 9.1Hz),

6.61 (1H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.50-7.66 (1H, m), 12.75 (1H, br s).

Ejemplo de Referencia 63

Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 17, el compuesto del título (223 mg, 94%) fue obtenido en la forma de un sólido color amarillo a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 60 (220 mg, 0.614 mmole), carbonato de potasio (170 mg, 1.23 mmole), sulfato de dietilo (104 µL, 0.798 mmole) y acetona (4.4 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.21 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.56 (1H, s), 7.08-7.18 (1H, m), 7.22-7.40 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 64

Producción de ácido 3-etoxi-6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (160 mg, 77%) fue obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 63 (223 mg, 0.577 mmole), una solución de hidróxido de sodio acuoso a 8N (0.446 mL) y etanol 35 (4.5 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1 H, s), 7.07-7.17 (1 H, m), 7.21-7.39 (2 H, m), 7.49-7.66 (1 H, m), 12.45 (1 H, br s).

5 Ejemplo de Referencia 65

Producción de 6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 19, el compuesto del título (195 mg, 79%) fue
10 obtenido en la forma de un sólido color amarillo pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 60 (220 mg, 0.614 mmol), carbonato de potasio (170 mg, 1.23 mmol), sulfato de diisopropilo (132 μL , 0.798 mmol), acetona (4.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, J = 7.4 Hz),
15 1.18 (6 H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.25 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.65-4.84 (1 H, m), 6.55 (1 H, s), 7.07-7.20 (1 H, m), 7.22-7.40 (2 H, m), 7.49-7.66 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 66

20 Producción de ácido 6-etil-5-(3-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, se obtuvo el compuesto del título (163 mg, 90%)
25 en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del

Ejemplo de Referencia 65 (195 mg, 0.487 mmol), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.390 mL) y etanol (3.9 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.63-4.80 (1 H, m), 6.54 (1 H, s), 7.07-7.17 (1 H, m), 7.22-7.39 (2 H, m), 7.50-7.63 (1 H, m), 12.33 (1 H, br s).

Ejemplo de Referencia 67

Producción de 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de etilo

10 A una solución de malonato de dietilo (10.0 g, 62.43 mmol) en THF (50 mL) se le agregó hidruro de sodio (aceite aproximadamente al 60%; 2.50 g, 5 62.43 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le agregó una solución de diceteno (2.62 g, 15 31.22 mmol) en THF (15 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C durante 1 hora, y posteriormente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con ácido hidroclicórico 1 N (70 mL) bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo tres veces con 20 acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo= 1:1) para proporcionar el compuesto 25 del título (1.79 g, 29%) en la forma de un sólido color amarillo

pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.23 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.20 (1 H, s), 12.80-13.40 (1 H, br).

5 Ejemplo de Referencia 68

Producción de 4-cloro-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 67 (1.65 g, 8.33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.08 g, 8.33 mmol) y oxicloruro fosforoso (6.20 g, 40.4 mmol), se agitó durante 1 hora a una temperatura de 110°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se concentró bajo presión reducida. Se agregó el residuo a agua de hielo, y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1.20 g, 67%) en la forma de un sólido color naranja.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.28 (3 H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.30 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.64 (1 H, d, $J = 0.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 69

Producción de 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-6-metil-2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de etilo

Una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 68

(1.0 g, 4.62 mmol), clorhidrato de sarcosinato de etilo (0.85 g, 5.54 mmol) y trietilamina (1.03 g, 10.16 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.34 g, 98%) en la forma de un aceite color rojo oscuro.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.20-1.25 (6 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.97 (3 H, s), 4.07-4.19 (4 H, m), 4.27 (2 H, s), 6.17 (1 H, d, J = 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 70

Producción de 3-hidroxi-1,6-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropirano[4,3-b]pirrol-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 69 (1.34 g, 4.51 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó una solución de etanol al 20% (1.50 g, 4.51 mmol) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido hidroclicórico 1 N (5 mL), se diluyó con agua (15 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.91 g, 80%) en la forma de un polvo color beige.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.31 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.24 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 6.70 (1 H, s), 9.24 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 71

- 5 Producción de 1,6-dimetil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,4-dihidropirano[4,3-b]pirrol-2-carboxilato de etilo

A través de método similar al del Ejemplo de Referencia 7, el compuesto de referencia fue obtenido (933 mg, 83%) en la forma de un sólido color beige a partir del compuesto del

10 Ejemplo de Referencia 70 (850 mg, 3.38 mmol).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.28 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.27 (3 H, d, J = 0.9 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.82 (2 H, q, J = 9.1 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 72

- 15 Producción de 1,6-dimetil-5-(4-metilfenil)-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxilato de etilo

Una suspensión del compuesto del Ejemplo de Referencia 71 (50 mg, 0.15 mmol) y p-toluidina (322 mg, 3.00 mmol) en

20 ácido acético (1 mL), se calentó bajo irradiación de microondas a una temperatura de 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con ácido hidroclicórico 1 N (10 mL), y el precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice

25 (eluato, hexano:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el

compuesto del título (20 mg, 32%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.29 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.95 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.82 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.69 (1 H, s), 7.13 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 73

Producción de ácido 1,6-dimetil-5-(4-metilfenil)-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirroló [3,2-c]piridina-2-carboxílico

A través de un método similar al del Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título (23 mg, 53%) fue obtenido en la forma de un polvo color beige pálido a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 72 (45 mg, 0.11 mmol).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.94 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.80 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.66 (1 H, s), 7.12 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.60-12.80 (1 H, br).

Ejemplo de Referencia 74

Producción de (2Z)-3-[(4-(fluorofenil)amino]pent-2-enoato de metilo

Una mezcla 3-oxovalerato de metilo (10.0 g, 76.8 mmol), 4-fluoroanilina (7.36 mL, 76.8 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (730 mg, 3.84 mmol), ciclohexano (40 mL) y tolueno (10 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante

15 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, el material insoluble se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, 5 hexano:acetato de etilo=99:1→92: 8) para proporcionar el compuesto del título (11.4 g, 67%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :0.92 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 2.27 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.58 (3 H, s), 4.70 (1 H, s), 7.14-7.31 10 (4 H, m), 10.12 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 75

Producción de 3-[(4-fluorofenil)amino]pentanoato de metilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 74 (11.2 g, 50.2 mmol), platino-carbono activado con 5% (2.24 g), 15 ácido acético (56 mL) y etanol (56 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 horas. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso 20 saturado (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble fue eliminado mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo fue purificado mediante 25 cromatografía de columna de gel de sílice (eluato,

hexano:acetato de etilo=99:1→93:7) para proporcionar el compuesto del título (7.71 g, 68%) en la forma de un aceite color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ:0.87 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.40-1.59 (2 H, m), 2.43 (2 H, dd, J = 6.5, 2.7 Hz), 3.52-3.65 (4 H, m), 5.53 (1 H, d, J = 9.4 Hz), 6.50-6.61 (2 H, m), 6.84-6.95 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 76

Producción de 6-etil-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

10 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 75 (7.70 g, 34.2 mmol), (cloroformil)acetato de etilo (6.50 mL, 51.3 mmol) y THF (77 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 mL), y la
15 mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó etanol (232 mL) y una solución de etanol al 20% (17.5
20 mL/51.3 mmol) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó ácido hidrocórico al 25 1N (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se lavó con salmuera
25 (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material

insoluble fue eliminado mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=98:2→70:30). A una solución de tolueno
5 (210 mL) del aceite color amarillo obtenido se le agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (8.54 g, 37.6 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). El extracto se
10 lavó con salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó mediante filtración, el filtrado se pasó a través de gel de sílice de amino (eluato, acetato de etilo:etanol = 1:1), y el eluato se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
15 de columna de gel de sílice (eluato, hexano:acetato de etilo=95:5 → 50:50) para proporcionar el compuesto del título (5.04 g, 48%) en la forma de un aceite color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ:0.97 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.14 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 4.22 (2 H, q, J = 7.1 Hz),
20 6.01 (1 H, s), 7.25-7.42 (4 H, m), 12.43 (1 H, s).

Ejemplo de Referencia 77

Producción de 4-cloro-6-etil-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 76
25 (5.04 g, 16.5 mmol), oxiclорuro fosforoso (4.62 mL, 49.5 mmol)

y MeCN (100 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó hielo-agua, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (4.36 g, 82%) en la forma de un polvo color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.99 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.20 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.26 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.46 (1 H, s), 7.34-7.48 (4 H, m).

10 Ejemplo de Referencia 78

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 77 (3.70 g, 11.4 mmol), clorhidrato de sarcosinato de etilo (3.51 g, 22.9 mmol), diisopropiletilamina (9.93 mL, 57.0 mmol) y etanol (37 mL) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse, a la mezcla de reacción se agregó a una solución de etanol al 20% (15 mL) de etóxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó agua (50 mL), y la mezcla se acidificó con ácido hidroc্লórico 2N. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma sucesiva con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (3.92 g, 96%) en la forma de un polvo color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.18 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.31 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 6.49 (1 H, s), 7.28-7.40 (4 H, m), 8.87 (1 H, br s).

5 Ejemplo de Referencia 79

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 78
10 (180 mg, 0.502 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0.602 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (79.7 μL , 0.553 mmol) y DMF (1.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le agregó agua (7.0 mL), y el precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó en forma
15 sucesiva con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (146 mg, 66%) en la forma de un polvo color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.03 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.88 (3 H, s),
20 4.26 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.82 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 6.62 (1H, s), 7.27-7.45 (4 H, m).

Ejemplo de Referencia 80

Producción de ácido 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrollo[3,2-c] piridina-2-
25 carboxílico

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 79 (145 mg, 0.329 mmol), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.290 mL) y etanol (2.9 mL) se agitó durante 1 hora a una temperatura de 50°C. La mezcla de reacción se concentró
5 bajo presión reducida, al residuo se le agregó agua (5.0 mL), y la mezcla se acidificó con ácido hidroclicórico 5N. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 88%) en la forma de un sólido color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)
10 δ: 1.03 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.21 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.87 (3 H, s), 4.80 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 6.59 (1 H, s), 7.29-7.41 (4 H, m), 12.74 (1 H, br s).

Ejemplo de Referencia 81

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirroló [3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo
15

A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia 78 (200 mg, 0.558 mmol) en acetona (4.0 mL) se le agregaron carbonato de potasio (154 mg, 1.12 mmol) y sulfato de diisopropilo (120 µL, 0.726 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C, se agregó a esto agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). El extracto se lavó con salmuera (20 mL), y se secó sobre
25 sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se eliminó

mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluato, acetato de etilo:etanol=90:10→60:40) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 54%) en la forma de un sólido color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.03 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (6 H, d, J = 6.0 Hz), 1.31 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.19 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.25 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.74 (1 H, sept, J = 6.0 Hz), 6.55 (1 H, s), 7.28-7.41 (4 H, m).

10 Ejemplo de Referencia 82

Producción de ácido 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridina-2-carboxílico

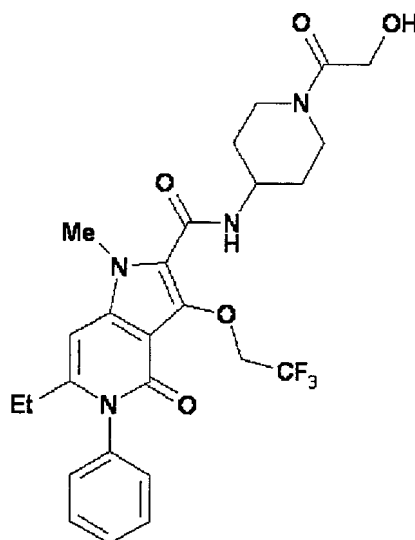
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 81 (120 mg, 0.300 mmol), una solución de hidróxido de sodio acuoso 8N (0.240 mL) y etanol (2.4 mL) se agitó a una temperatura de 40°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó agua (5.0 mL), y la mezcla se acidificó con ácido hidroclicórico 5N. El precipitado se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (90.9 mg, 81%) en la forma de un sólido color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (6 H, d, J = 6.0 Hz), 2.19 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.63-4.79 (1 H, m), 6.53 (1 H, s), 7.26-7.40 (4 H, m), 12.32

(1 H, br s).

Ejemplo 1

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



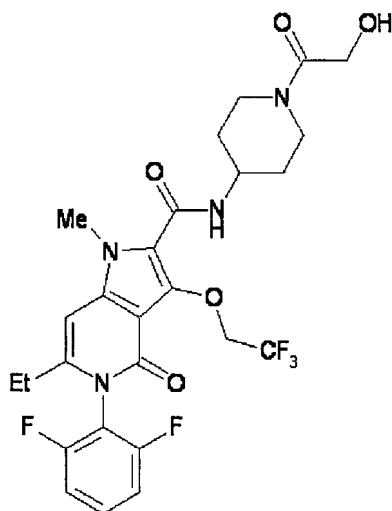
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0.635 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (148 mg, 0.761 mmol), HOBt (171 mg, 1.27 mmol), WSCD (243 mg, 1.27 mmol), trietilamina (0.352 mL, 2.54 mmol) y DMF (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de amino (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del

título (39.2 mg, 47%) en la forma de un polvo color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.27-1.50 (2 H, m), 1.81-1.96 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.77-2.87 (1 H, m), 3.02-3.17 (1 H, m), 3.64-3.75 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.97-4.16 (3 H, m), 4.19-4.35 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.04 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 6.60 (1 H, s), 7.21-7.32 (2 H, m), 7.43-7.60 (4 H, m).

Ejemplo 2

Producción de 5-(2,6-difluorofenil)-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



20

A través de un método similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (130 mg, 49%) en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 16 (200 mg, 0.465 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (109 mg, 0.558 mmol), HOBt (96.7 mg, 0.698

25

mmol), WSCD (134 mg, 0.698 mmol), trietilamina (0.193 mL, 1.40 mmol) y DMF (4.0 mL).

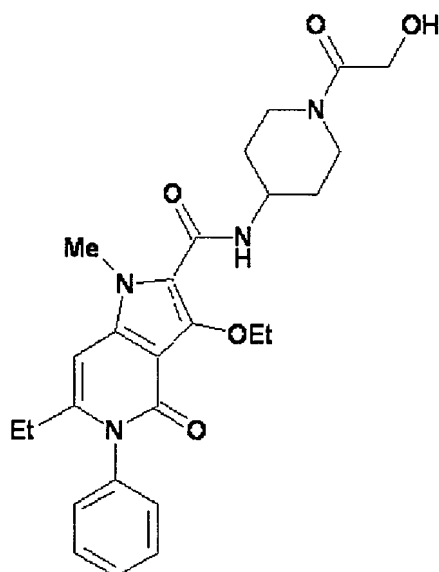
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.51 (2 H, m), 1.80-1.96 (2 H, m), 2.27 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.75-2.93 (1 H, m), 3.02-3.19 (1 H, m), 3.62-3.77 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.96-4.17 (3 H, m), 4.19-4.34 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.01 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.73 (1 H, s), 7.32-7.44 (2 H, m), 7.57 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.73 (1 H, m).

Ejemplo 3

10 Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

15

20



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (123 mg, 76%) fue obtenido en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 18 (115 mg, 0.338 mmol), clorhidrato de 2-(4-

25

aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (79.0 mg, 0.406 mmol), HOBt (68.5 mg, 0.507 mmol), WSCD (97.2 mg, 0.507 mmol), trietilamina (0.140 mL, 1.01 mmol) y DMF (2.3 mL).

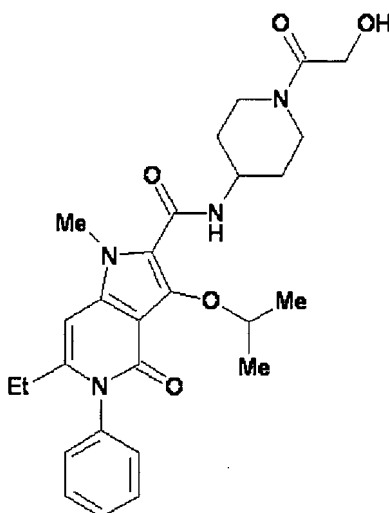
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz),
5 1.25 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32-1.56 (2 H, m), 1.84-1.96 (2 H, m),
2.19 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.81-2.95 (1 H, m), 3.05-3.19 (1 H, 5
m), 3.59-3.74 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.97-4.14 (3 H, m), 4.18-
4.28 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.51 (1 H, t, $J = 5.4$
Hz), 6.54 (1 H, s), 7.20-7.29 (2 H, m), 7.42-7.57 (3 H, m), 7.68
10 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz).

Ejemplo 4

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

15

20



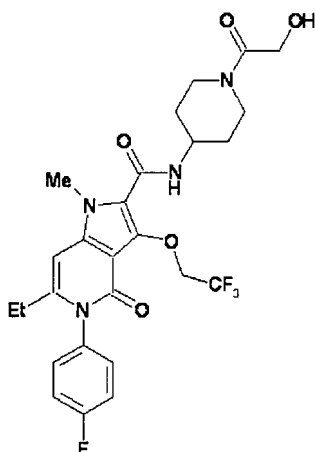
A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
compuesto del título (111 mg, 93%) se obtuvo en la forma de un
25 polvo blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia

20 (95.3 mg, 0.269 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (62.9 mg, 0.323 mmol), HOBt (54.6 mg, 0.404 mmol), WSCD (77.4 mg, 0.404 mmol), trietilamina (0.112 mL, 0.807 mmol) y DMF (1.9 mL).

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21 (6 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.26-1.56 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H, m), 2.19 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.77-2.93 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.60-3.75 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.97-4.17 (3 H, m), 4.21-4.34 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.99 (1 H, spt, $J =$
10 6.2 Hz), 6.54 (1 H, s), 7.19-7.32 (2 H, m), 7.38-7.58 (3 H, m), 7.65 (1 H, d, $J = 7.7$ Hz).

Ejemplo 5

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-
15 trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



20 A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
25 compuesto del título (122 mg, 76%) se obtuvo en la forma de un

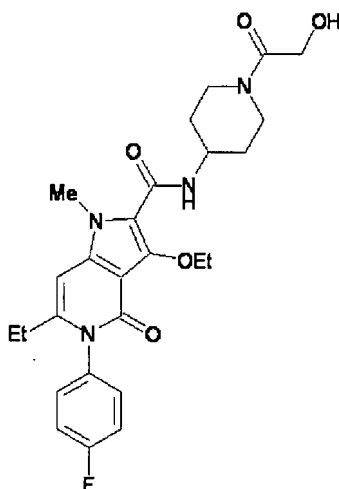
polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 27 (120 mg, 0.291 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (68.0 mg, 0.349 mmol), HOBt (59.1 mg, 0.437 mmol), WSCD (83.7 mg, 0.437 mmol),
5 trietilamina (0.121 mL, 0.873 mmol) y DMF (2.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.50 (2 H, m), 1.82-1.95 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.75-2.88 (1 H, m), 3.02-3.16 (1 H, m), 3.62-3.75 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.95-4.13 (3 H, m), 4.21-4.33 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.04 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.60 (1 H, s), 7.30-7.39 (4 H, m), 7.49 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo 6

Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida
15

20



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
25 compuesto del título (119 mg, 72%) se obtuvo en la forma de un

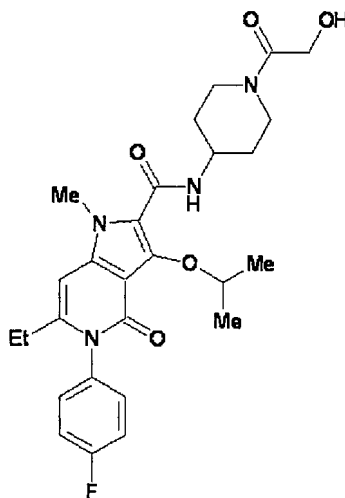
polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (119 mg, 0.332 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (77.6 mg, 0.398 mmol), HOBt (67.3 mg, 0.498 mmol), WSCD (95.5 mg, 0.498 mmol),
5 trietilamina (0.138 mL, 0.996 mmol) y DMF (2.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.32-1.56 (2 H, m), 1.83-1.96 (2 H, m), 2.20 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.80-2.95 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.60-3.74 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.97-4.15 (3 H, m), 4.17-
10 4.29 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.51 (1 H, t, J = 5.5 Hz), 6.55 (1 H, s), 7.27-7.39 (4 H, m), 7.68 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo 7

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-
15 dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

20



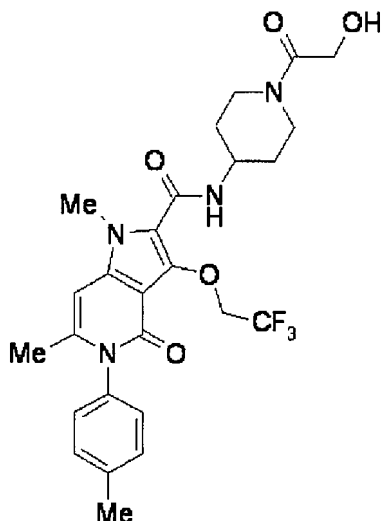
A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
25 compuesto del título (105 mg, 84%) se obtuvo en la forma de un

polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 31 (90.9 mg, 0.244 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (57.0 mg, 0.293 mmol), HOBt (49.5 mg, 0.366 mmol), WSCD (70.2 mg, 0.366 mmol),
5 trietilamina (0.101 mL, 0.732 mmol) y DMF (1.8 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21 (6 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.28-1.55 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H, m), 2.19 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.77-2.91 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.61-3.74 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.96-4.16 (3 H, m),
10 4.21-4.33 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.92-5.05 (1 H, m), 6.55 (1 H, s), 7.27-7.38 (4 H, m), 7.65 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz).

Ejemplo 8

Producción de N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1,6-dimetil-5-(4-metilfenil)-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-
15 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



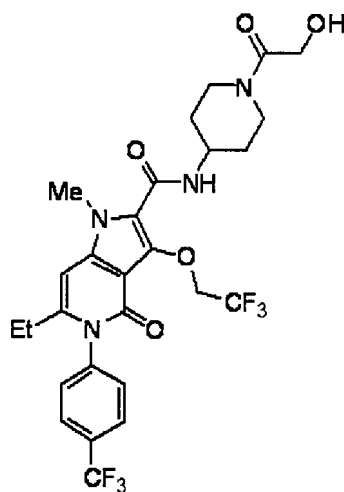
A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
25 compuesto del título (12 mg, 44%) fue obtenido en la forma de

cristales color beige a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 73 (20 mg, 0.051 mmol).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.50 (2H, m), 1.80-2.00 (5H, m), 2.38 (3H, s), 2.83 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.09 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.00-4.20 (3H, m), 4.26 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.05 (2H, q, $J = 9.2$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

Ejemplo 9

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (110 mg, 73%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 39 (115 mg, 0.249 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (58.2 mg, 0.299 mmol), HOBt

(50.5 mg, 0.374 mmol), WSCD (71.6 mg, 0.374 mmol), trietilamina (0.103 mL, 0.747 mmol) y DMF (2.3 mL).

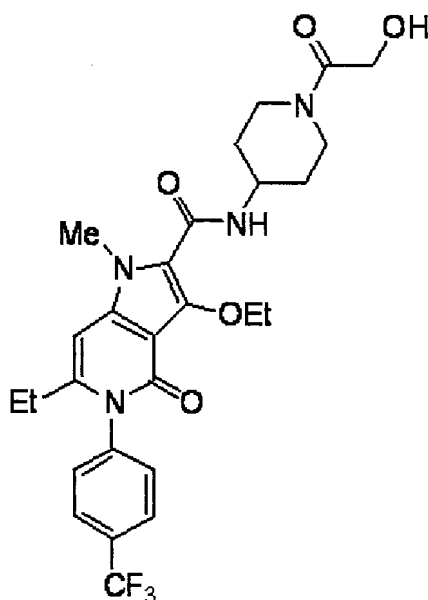
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.22-1.52 (2 H, m), 1.82-1.95 (2 H, m), 2.20 (2 H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.75-2.91 (1 H, m), 3.02-3.17 (1 H, m), 3.63-3.75 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.96-4.15 (3 H, m), 4.21-4.34 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.02 (2 H, q, $J = 9.2$ Hz), 6.65 (1 H, s), 7.48-7.61 (3 H, m), 7.91 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo 10

10 Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

15

20



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (94.8 mg, 70%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 41 (101 mg, 0.247 mmol), clorhidrato de 2-(4-

25

aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (57.8 mg, 0.297 mmol), HOBt (50.1 mg, 0.371 mmol), WSCD (71.0 mg, 0.371 mmol), trietilamina (0.102 mL, 0.741 mmol) y DMF (2.0 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ:1.03 (3 H, t, J = 7.4 Hz),
5 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.57 (2 H, m), 1.84-1.95 (2 H, m),
2.19 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.80-2.95 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m),
3.60-3.72 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 3.98-4.14 (3 H, m), 4.18-
4.28 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.51 (1 H, t, J = 5.4 Hz),
6.59 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1 H, d, J =
10 7.9 Hz), 7.90 (2 H, d, J = 8.3 Hz).

Ejemplo 11

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2-carboxamida

15 A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (126 mg, 78%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 43 (122 mg, 0.289 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (67.5 mg, 0.347 mmol), HOBt
20 (58.6 mg, 0.434 mmol), WSCD (83.1 mg, 0.434 mmol), trietilamina (0.120 mL, 0.867 mmol) y DMF (2.4 mL).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ:1.03 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
1.21 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.27-1.56 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H, m),
2.18 (2 H, J = 7.3 Hz), 2.76-2.94 (1 H, m), 3.02-3.19 (1 H, m),
25 3.61-3.75 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.00-4.19 (3 H, m), 4.20-

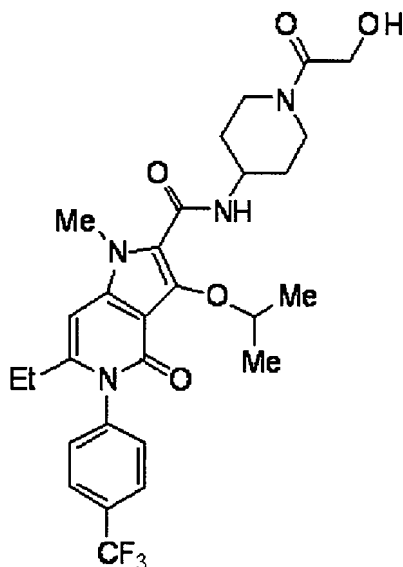
4.34 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 4.87-5.04 (1 H, m), 6.59 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.90 (2 H, d, J = 8.2 Hz).

Ejemplo 12

5 Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

10

15



20

25

A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (186 mg, 82%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 51 (171 mg, 0.403 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (94.1 mg, 0.484 mmol), HOBt (81.7 mg, 0.605 mmol), WSCD (116 mg, 0.605 mmol), trietilamina (0.168 mL, 1.21 mmol) y DMF (3.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.50 (2 H, m), 1.80-1.96 (2 H, m), 2.23 (2 H, q, J = 7.3

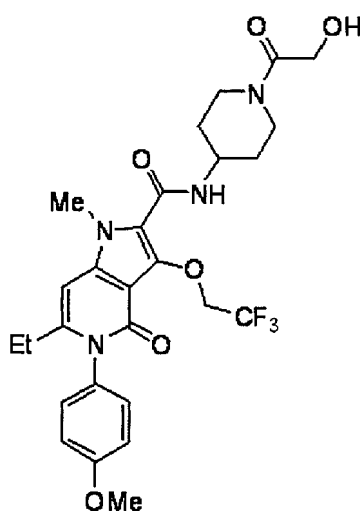
Hz), 2.75-2.91 (1 H, m), 3.01-3.17 (1 H, m), 3.60-3.76 (1 H, m),
 3.82 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 3.95-4.16 (3 H, m), 4.20-4.36 (1H,
 m), (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.05 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 6.57 (1 H, s),
 6.99-7.10 (2 H, m), 7.13-7.23 (2 H, m), 7.48 (1 15 H, d, J = 7.6
 5 Hz).

Ejemplo 13

Producción de 3-etoxi-6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-metoxifenil)-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

10

15



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
 compuesto del título (149 mg, 78%) se obtuvo en la forma de un
 20 polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de
 Referencia 53 (139 mg, 0.375 mmol), clorhidrato de 2-(4-
 aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (87.7 mg, 0.450 mmol), HOBt
 (76.1 mg, 0.563 mmol), WSCD (108 mg, 0.563 mmol),
 trietilamina (0.156 mL, 1.13 mmol) y DMF (2.8 mL).

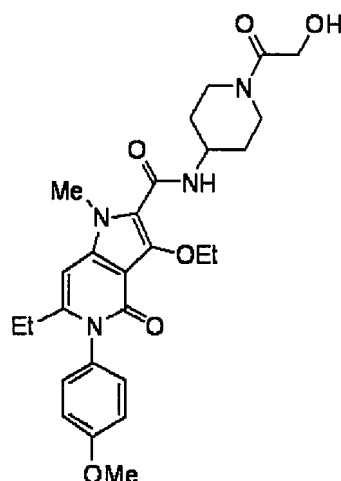
25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz),

1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.56 (2 H, m), 1.82-1.96 (2 H, m),
2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.80-2.96 (1 H, m), 3.03-3.21 (1 H,
m), 3.59-3.74 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 3.97-4.17 (3
H, m), 4.17-4.29 (1 H, m), 4.34 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.51 (1 H, t,
5 J = 5.4 Hz), 6.51 (1 H, s), 6.98-7.09 (2 H, m), 7.10-7.20 (2 H,
m), 7.68 (1 H, d, J = 7.9 Hz).

Ejemplo 14

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-5-(4-
metoxifenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
10 pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

15

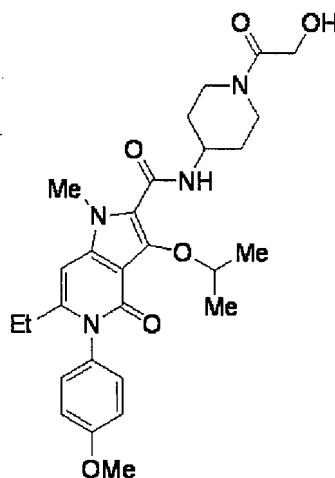


A través de un método similar al del Ejemplo 1, el
20 compuesto del título (144 mg, 86%) se obtuvo en la forma de un
polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de
Referencia 55 (123 mg, 0.320 mmol), clorhidrato de 2-(4-
aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (74.7 mg, 0.384 mmol), HOBt
(64.9 mg, 0.480 mmol), WSCD (92.0 mg, 0.480 mmol),
25 trietilamina (0.133 mL, 0.960 mmol) y DMF (2.5 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.25-1.56 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.77-2.90 (1 H, m), 3.02-3.19 (1 H, m), 3.61-3.74 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.98-4.17 (3 H, m), 4.21-4.34 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, J = 5.1 Hz), 4.92-5.07 (1 H, m), 6.51 (1 H, s), 6.96-7.09 (2 H, m), 7.10-7.23 (2 H, m), 7.64 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo 15

Producción de 6-etil-5-(3-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



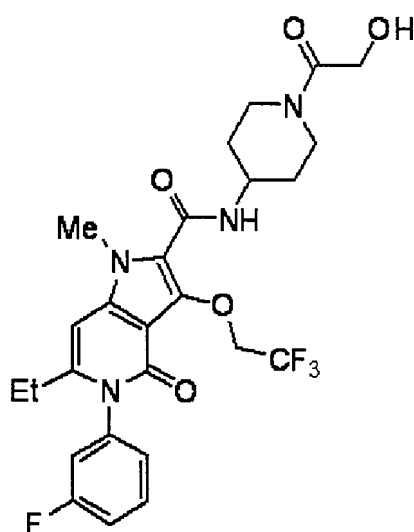
A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (76.3 mg, 26%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 62 (220 mg, 0.534 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (125 mg, 0.641 mmol), HOBt (108 mg, 0.801 mmol), WSCD (154 mg, 0.801 mmol),

triethylamina (0.222 mL, 1.60 mmol) y DMF (4.4 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.21-1.51 (2 H, m), 1.81-1.95 (2 H, m), 2.23 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.75-2.91 (1 H, m), 2.99-3.17 (1 H, m), 3.63-3.76 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.96-4.16 (3 H, m), 4.20-4.35 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.03 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.61 (1 H, s), 7.10-7.19* (1 H, m), 7.24-7.40 (2 H, m), 7.46-7.63 (2 H, m).

Ejemplo 16

Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(3-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4, 5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (188 mg, 91%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 64 (160 mg, 0.414 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (96.7 mg, 0.497 mmol), HOBt (83.9 mg, 0.621 mmol), WSCD (119 mg, 0.621 mmol),

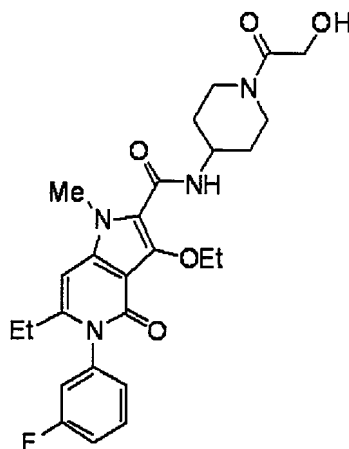
triethylamina (0.172 mL, 1.24 mmol) y DMF (3.2 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30-1.59 (2 H, m), 1.83-1.96 (2 H, m), 2.22 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.79-2.95 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.59-3.73 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.96-4.14 (3 H, m), 4.18-4.29 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.51 (1 H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.56 (1 H, s), 7.09-7.17 (1 H, m), 7.21-7.39 (2 H, m), 7.50-7.62 (1 H, m), 7.68 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo 17

10 Producción de 6-etil-5-(3-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

15



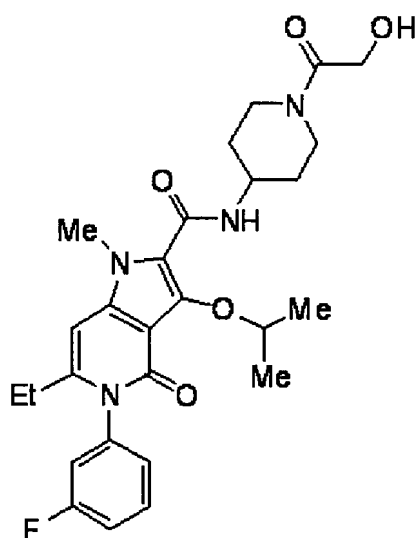
20 A través de un método similar al del Ejemplo 1, el compuesto del título (127 mg, 57%) se obtuvo en la forma de un polvo color blanco a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 66 (163 mg, 0.438 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (102 mg, 0.526 mmol), HOBt
25 (88.8 mg, 0.657 mmol), WSCD (126 mg, 0.657 mmol),

triethylamina (0.182 mL, 1.31 mmol) y DMF (3.3 mL).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.04 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.21 (6 H, d, J = 6.0 Hz), 1.26-1.56 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.77-2.89 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.60-3.75 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 3.97-4.15 (3 H, m), 4.20-4.35 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, J = 5.5 Hz), 4.91-5.07 (1 H, m), 6.56 (1 H, s), 7.09-7.17 (1 H, m), 7.22-7.39 (2 H, m), 7.51-7.62 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 7.7 Hz).

Ejemplo 18

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-5-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0.635 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (148 mg, 0.761 mmol), HOBt (171 mg, 1.27 mmol), WSCD (243 mg, 1.27 mmol), triethylamina (0.352 mL, 2.54 mmol)

y DMF (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de amino (eluato; acetato de etilo), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 71%) en la forma de un polvo color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.27-1.50 (2 H, m), 1.81-1.96 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.77-2.87 (1 H, m), 3.02-3.17 (1 H, m), 3.64-3.75 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.97-4.16 (3 H, m), 4.19-4.35 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 5.04 (2 H, q, J = 9.3 Hz), 6.60 (1 H, s), 7.21-7.32 (2 H, m), 7.43-7.60 (4 H, m).

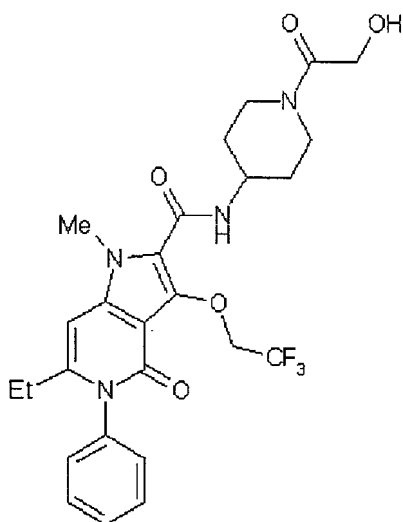
Ejemplo 19

Producción de 6-etil-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirrol [3, 2-c] piridina-2-carboxamida

20

25

5



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 20
 10 (95.3 5 mg, 0.269 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (62.9 mg, 0.323 mmol), HOBt (54.6 mg, 0.404 mmol), WSCD (77.4 mg, 0.404 mmol), trietilamina (0.112 mL, 0.807 mmol) y DMF (1.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se
 15 extractó dos veces con acetato de etilo. El extractó se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de amino (eluato; hexano:acetato de etilo =10:90→0:100), y el sólido obtenido se
 20 recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 83%) en la forma de un polvo color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.01 (3 H, t, J = 7.4 Hz),
 1.21 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.26-1.56 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H,
 25 m), 2.19 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.77-2.93 (1 H, m), 3.03-3.19 (1

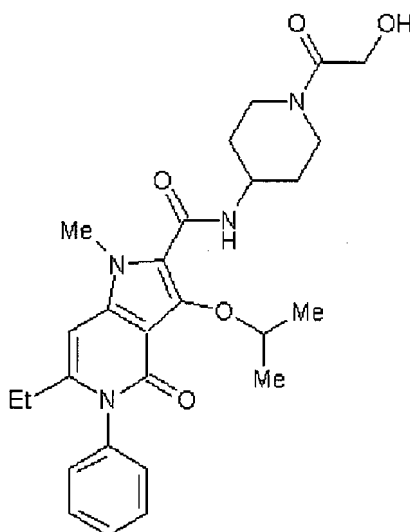
H, 20 m), 3.60-3.75 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.97-4.17 (3 H, m), 4.21-4.34 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, J = 5.3 Hz), 4.99 (1 H, spt, J = 6.2 Hz), 6.54 (1 H, s), 7.19-7.32 (2 H, m), 7.38-7.58 (3 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 7.7 Hz).

5 Ejemplo 20

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

10

15



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 80 (120 mg, 0.323 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (68.0 mg, 0.349 mmol), HOBt (59.1 mg, 0.437 mmol), WSCD (83.7 mg, 0.437 mmol), trietilamina (0.121 mL, 0.873 mmol) y DMF (2.4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre

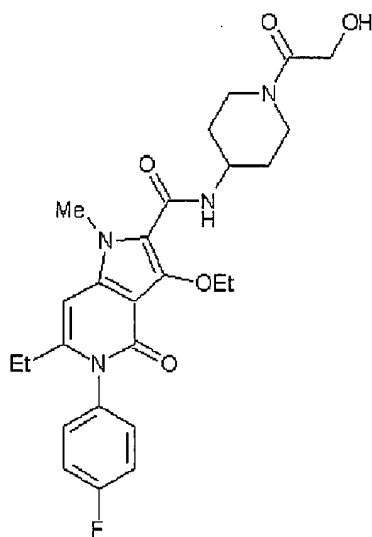
25

sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de amino (eluato; hexano:acetato de etilo=10:90→0:100), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (122 mg, 76%) en la forma de un polvo color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 (3 H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.50 (2 H, m), 1.82-1.95 (2 H, m), 2.21 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.75-2.88 (1 H, m), 3.02-3.16 (1 H, m), 3.62-3.75 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.95-4.13 (3 H, m), 4.21-4.33 (1 H, m), 4.53 (1 H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.04 (2 H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.60 (1 H, s), 7.30-7.39 (4 H, m), 7.49 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo 21

Producción de 3-etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



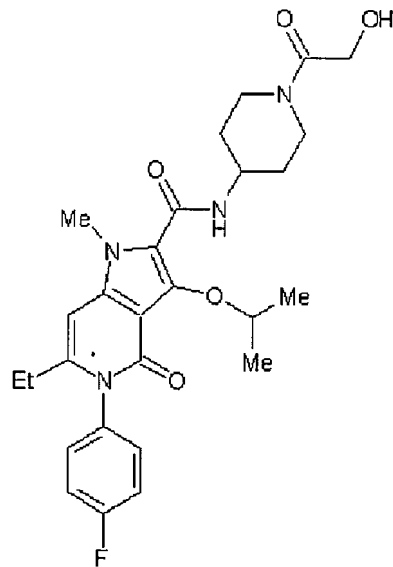
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 29 (119 mg, 0.332 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (77.6 mg, 0.398 mmol), HOBt (67.3 mg, 0.498 mmol), WSCD (95.5 mg, 0.498 mmol), trietilamina (0.138 mL, 15 0.996 mmol) y DMF (2.4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El 10 residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de amino (eluato; hexano:acetato de etilo=10:90→0 :100), y el sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 72%) en la forma de un polvo color blanco.

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ :1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.32-1.56 (2 H, m), 1.83-1.96 (2 H, m), 2.20 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 2.80-2.95 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.60-3.74 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.97-4.15 (3 H, m), 4.17-4.29 (1 H, m), 4.33 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 4.51 (1 H, t, J = 5.5 20 Hz), 6.55 (1 H, s), 7.27-7.39 (4 H, m), 7.68 (1 H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo 22

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridina-2-carboxamida

5



10 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de Referencia 82 (90.9 mg, 0.244 mmol), clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-2-oxoetanol (57.0 mg, 0.293 mmol), HOBt (49.5 mg, 0.366 mmol), WSCD (70.2 mg, 0.366 mmol), trietilamina (0.101 mL, 0.732 mmol) y DMF (1.8 mL) se agitó a temperatura ambiente

15 durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de

20 amino (eluato; hexano:acetato de etilo=10:90→0:100), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 84%) en la forma de un polvo color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ:1.02 (3 H, t, J = 7.4 Hz),

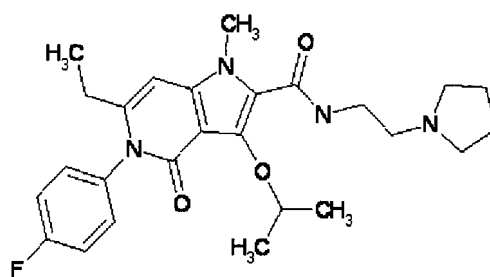
25 1.21 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 1.28-1.55 (2 H, m), 1.84-1.97 (2 H,

m), 2.19 (2 H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.77-2.91 (1 H, m), 3.03-3.19 (1 H, m), 3.61-3.74 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 3.96-4.16 (3 H, m), 4.21-4.33 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.92-5.05 (1 H, m), 6.55 (1 H, s), 7.27-7.38 (4 H, m), 7.65 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz).

5 Ejemplo 23

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida

10



A una solución de 0.19M-DMF (500 μ L, 96 μ mol) de 2-
15 (pirrolidin-1-il)etanamina se le agregó una solución de 0.16M-DMF (500 μ L, 80 μ mol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 31, y se agregó a esto una solución DMF (500 μ L de HOBt (120 μ mol) y WSCD (120 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se
20 extrajo con acetato de etilo (3 mL) y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso al 2% (2 mL), y la capa orgánica se recolectó mediante Phase Septube de capa superior (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El acetato de etilo fue evaporado soplando nitrógeno, el residuo se
25 disolvió en DMSO:acetonitrilo (1:4) (1000 μ L), y la solución se

purificó mediante HPLC de preparación (agua que contiene acetonitrilo-carbonato de amonio 10 mM) para proporcionar el compuesto del título.

rendimiento: 22.5 mg

5 análisis LC-MS: pureza 98%

MS(ESI+): 469.3(M+H)

Ejemplo 24-Ejemplo 50

A través de un método similar al del Ejemplo 23, se obtuvieron los compuestos mostrados en la tabla 1 a partir del
10 compuesto del Ejemplo de Referencia 31 y la amina correspondiente.

15

20

25

Tabla 1-1

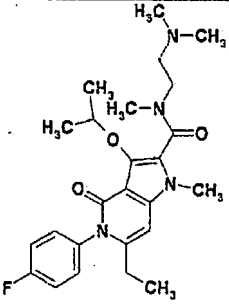
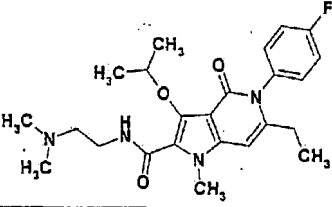
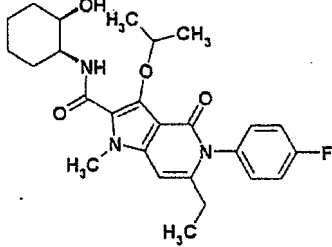
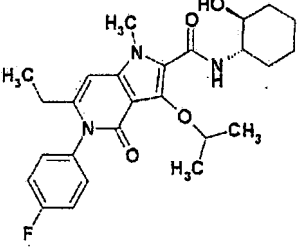
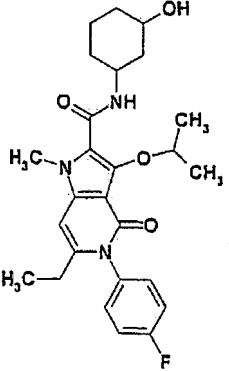
No. Ej.	Estructura	prod. (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
2 4		25.7	99	457.2
2 5		21.3	96	443.3
2 6		24.3	100	470.2
2 7		21.4	100	470.2
2 8		25.4	100	470.2

Tabla 1-2

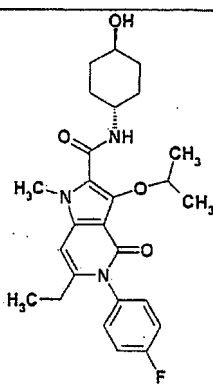
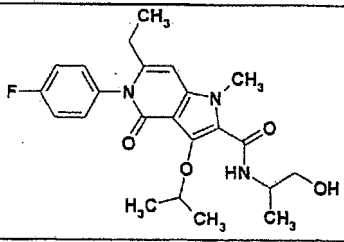
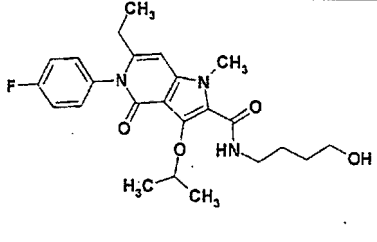
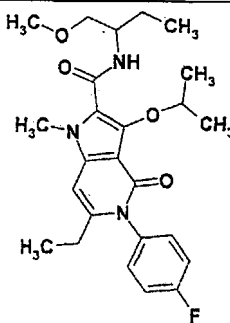
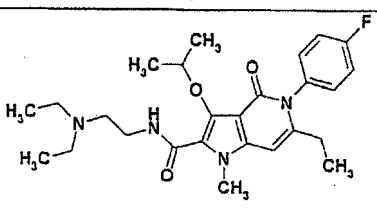
No. de Ej.	Estructura	Prod. (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
2 9		29. 7	100	470. 2
3 0		26. 4	100	430. 2
3 1		24. 9	100	444. 3
3 2		28. 1	100	458. 2
3 3		25. 7	86	471. 3

Tabla 1-3

5

10

15

20

25

No. de Ej.	Estructura	Prod. (mg)	Pureza (%)	MS (ESI+)
3 4		25. 5	88	456. 3
3 5		25. 4	100	470. 2
3 6		30. 2	99	483. 2
3 7		4. 4	100	465. 2
3 8		27. 0	100	483. 2

Tabla 1-4

5

10

15

20

25

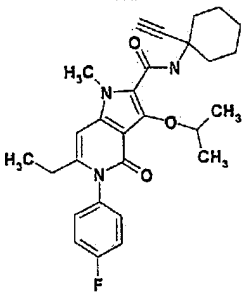
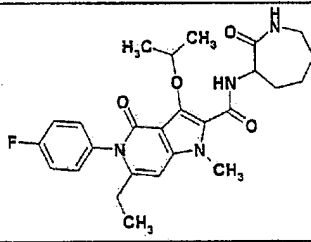
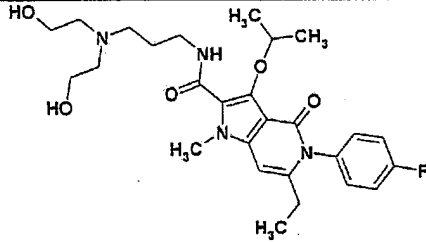
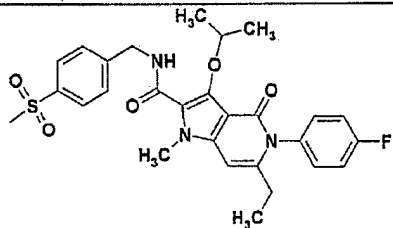
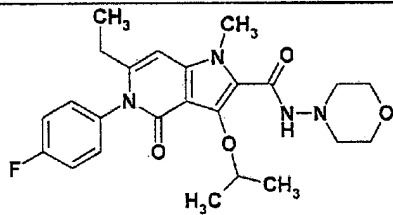
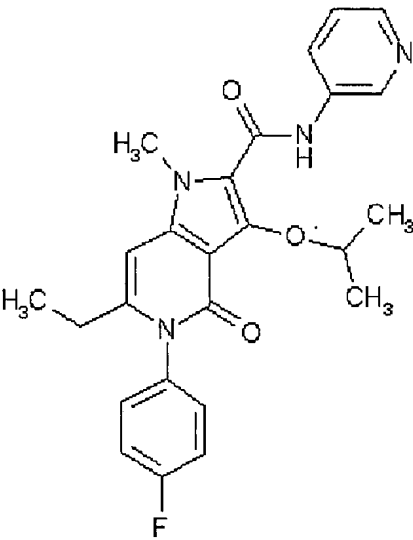
No. de Ej.	Estructura	Prod. (mg)	Pureza (%)	MS (ESI+)
3 9		28.8	100	478.2
4 0		7.9	100	483.2
4 1		18.6	100	517.3
4 2		3.5	100	540.2
4 3		22.6	100	457.2

Tabla 1-6

No. de Ej.	Estructura	Prod. (mg)	Pureza (%)	MS (ESI+)
4 9		15. 1	100	494. 2
5 0		25. 6	100	444. 2

Ejemplo 51

Producción de 6-etil-5-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-N-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida



A una solución de 0.19M-DMF (500 μ L, 96 μ mol) de piridin-3-amina se le agregó una solución de 0.16M-DMF (500 μ L, 80 μ mol) del compuesto del Ejemplo de Referencia 31, y se agregó a esto una solución DMF (500 μ L) de HATU (160 μ mol) y DIPEA (160 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 70°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 mL) y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosa al 2% (2 mL), y la capa orgánica se recolectó mediante Phase Septube de capa superior (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se evaporó el acetato de etilo soplando el nitrógeno, el residuo se disolvió en DMSO:acetonitrilo (1:4)(1000 μ L), y la solución se purificó mediante HPLC de preparación (agua que contiene acetonitrilo-carbonato de amonio 10mM) para proporcionar el compuesto del título.

rendimiento: 7.2 mg

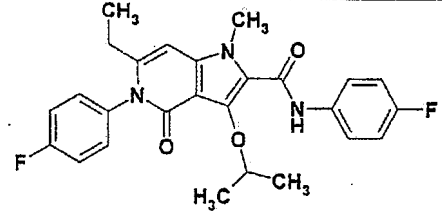
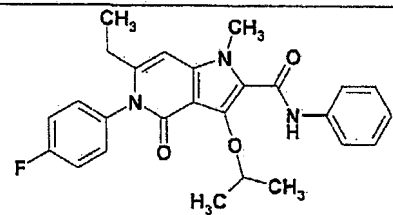
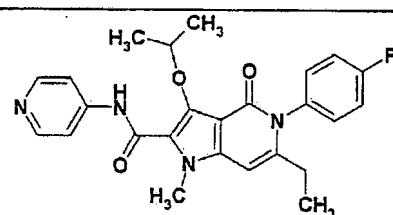
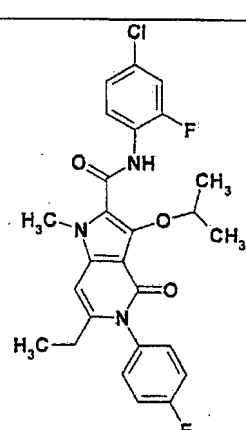
análisis LC-MS: pureza 100%

MS (ESI+): 449.2 (M+H)

Ejemplo 52-Ejemplo 55

A través de un método similar al del Ejemplo 51, se obtuvieron los compuestos mostrados en la tabla 2 a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 31 y la amina correspondiente.

Tabla 2

No. de Ej.	Estructura	Rend. (mg)	pureza (%)	MS (ESI+)
5 2		3.2	100	466.2
5 3		1.9	100	448.2
5 4		4.6	100	449.2
5 5		1.7	100	500.1

20 Ejemplo de Formulación 1

Se puede producir un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención en la forma de un ingrediente activo, por ejemplo, con base en la siguiente composición:

1. cápsula

	(1) el compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
	(2) lactosa	70 mg
	(3) celulosa cristalina	9 mg
5	(4) estearato de magnesio	1 mg
	1 cápsula	120 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se combinan y granulan. A esto se le agrega el resto de (4) y la cantidad total se llena en una cápsula de gelatina.

10 2. tableta

	(1) el compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
	(2) lactosa	58 mg
	(3) almidón de maíz	18 mg
	(4) celulosa cristalina	3.5 mg
15	(5) estearato de magnesio	0.5 mg
	1 tableta	120 mg

(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se combinan y granulan. A esto se le agrega el resto de (4) y (5) y la mezcla se forma mediante compresión para proporcionar una tableta.

20 Ejemplo de Formulación 2

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (50 mg) se disuelve en el agua destilada para inyección (50 ml) de la Farmacopea Japonesa, y el agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa se agrega a 100 ml. La solución se filtra
25 bajo condiciones estériles y se llena 1 ml de la solución en un

frasco de inyección bajo condiciones estériles, y se secan y sellan mediante congelación.

Los métodos de operación genética descritos en los Ejemplos Experimentales están basados en los métodos descritos en un libro (Maniatis y asociados, Clonación Molecular, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), y el protocolo adjunto del reactivo.

Ejemplo Experimental 1

1. Construcción del plásmido reportero Gli

10 Se construyó el plásmido reportero Gli insertando 8x en el sitio de enlace Gli y el promotor cristalino- α de pollo en la corriente ascendente de luc+ de pGL3 (Promega).

Se clonó el promotor cristalino- α mediante el método PCR, utilizando, como el conjunto de cebador, ADNs sintéticos

15 5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (SEQ ID NO: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (SEQ ID NO: 2)

preparados en referencia a la secuencia base descrita en el acceso GenBank No.; X02187, y ADN del genoma de pollo (Clontech) como una plantilla. Se llevó a cabo la reacción PCR utilizando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo adjunto. El fragmento de 108 pb obtenido fue digerido con enzimas de restricción, BglII y HindIII, y se insertó en el sitio BglII-HindIII de pGL3 para proporcionar el promotor pGL3/ α -cry

del plásmido.

Como el sitio de enlace 8 x Gli, se preparó a partir de ADN sintético, una secuencia que contiene ocho secuencias de consenso enlazadas por Gli de 9 pb (GACCAGCCA) descrita en la publicación de Yoon y asociados, J. Biol. Chem., vol. 273, páginas 3496-3501 (1998). Esto es, dos ADNs sintéticos

5'-

GGGGTACCGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCC
AGACCACCCAGACCACCCA

10 GACCACCCAGACCACCCAAGATCTTC-3' (SEQ ID NO: 3)

5'-

GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGT
CTGGGTGGTCTGGGTGGTC

TGGGTGGTCTGGGTGGTCGGTACCCC-3' (SEQ ID NO: 4)

15 se trataron con calor a una temperatura de 95°C durante 2 minutos, y se incubaron a una temperatura de 37°C durante 1 hora para endurecimiento, para proporcionar una ADN de hebra doble de los dos ADNs sintéticos antes mencionados. El ADN de hebra doble obtenido se digirió con enzimas de restricción BglII y KpnI, y el fragmento de ADN obtenido es insertado en el sitio BglII-KpnI del promotor pGL3/□-cry para construir el promotor pGL3/□-cry de plásmido, el sitio de enlace 8 x Gli, es decir, el plásmido reportero Gli.

2. Construcción de plásmido para expresión de fragmento
25 de extremo Shh-N de ratón

Como un material para construcción de plásmido para la expresión del fragmento de extremo Shh-N, se clonó primero el cADN Shh de ratón.

El cADN Shh de ratón fue clonado a través del método
5 PCR anidado utilizando cADN de feto de ratón de 11 días (Clontech) como una plantilla. La secuencia cebadora fue preparada en referencia a la secuencia base descrita en el acceso GenBank No.; NM_009170.

Como el conjunto cebador para la primera PCR, se
10 utilizaron

5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (SEQ ID NO: 5)

5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (SEQ ID NO: 6)

y como el conjunto de cebador para la segunda PCR, se utilizaron

15 5'-GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (SEQ ID NO: 7)

5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

La reacción PCR se llevó a cabo utilizando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo adjunto. El producto PCR resultante fue clonado mediante pcDNA3 .1 (+) (Invitrogen), y la
20 secuencia base insertada fue confirmada.

Utilizando la secuencia de cADN Shh de ratón obtenida como se mencionó anteriormente como una plantilla, se agregó la secuencia cADN parcial en donde se agregó el codón de detención (TGA) a la terminal-3' de la secuencia de cADN que
25 codifica de la secuencia 1 a la 198 de aminoácido de Shh de

ratón que fue obtenida mediante método PCR. Como el conjunto cebador se utilizaron

5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (SEQ ID NO: 9)

5'-TCAGCCGCCGGATTTGGCCG-3' (SEQ ID NO: 10)

5 Se llevó a cabo la reacción PCR utilizando Pfu Turbo (Stratagene) y siguiendo el protocolo adjunto. El producto PCR obtenido fue clonado mediante pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), y se confirmó la secuencia base insertada.

10 En la forma antes mencionada, se construyó un plásmido para la expresión del fragmento de extremo Shh-N de ratón, pcDNA3.1/mShh-N.

3. Producción de fragmento de extremo Shh-N de ratón tipo recombinante

15 Se crecieron células HEK293 en un medio D-MEM (Invitrogen) que contiene 10% del suero de bovino fetal en un plato de 10 cm y se introdujo pcDNA3.1/mShh-N en las células utilizando FuGENE6 (Roche Applied Science). Posteriormente, las células HEK293 fueron cultivadas en un incubador de gas de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C durante 24
20 horas, y el medio fue intercambiado con un medio D-MEM (Invitrogen) que contiene suero de bovino fetal al 2%. Después de cultivar durante 48 horas, se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contiene el fragmento de extremo Shh-N de ratón tipo recombinante, mediante filtración utilizando un filtro (0.22
25 µM).

4. Introducción del plásmido para la expresión de Gli-1 y plásmido reportero en células NIH-3T3 y producción de células de expresión.

Utilizando D-MEM (Invitrogen) que contiene suero de bovino fetal al 10%, se introdujeron el plásmido de expresión pcDNA3 y el plásmido reportero Gli (promotor pGL3/ α -cry, sitio de enlace 8 x Gli) producido a través del método del Ejemplo Experimental 1, en células NIH-3T3 crecidas en un plato de 10 cm a través del uso de FuGENE6 (Roche Applied Science).

Después del cultivo durante 24 horas, las células fueron recuperadas, suspendidas en un medio D-MEM que contiene suero de bovino fetal al 10% y suplementado con Geneticin (Life Technologies Oriental, Inc.) para una concentración final de 500 μ g/ml, diluido a 10^4 células/ml, revestidas en una placa de 96 depósitos, y cultivada en un incubador de gas de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C para proporcionar la línea de célula transformada resistente a Geneticin.

La línea de célula transformada obtenida fue cultivada en una placa de 96 depósitos, se agregó el fragmento de extremo Shh-N de ratón obtenido en el Ejemplo Experimental 3, y se seleccionó la célula reportera NIH-3T3/Gli, la cual es una línea celular con la capacidad de inducción de expresión de luciferasa.

5. Evaluación de compuesto

Las células reporteras NIH-3T3/Gli cultivadas en D-MEM

(Invitrogen) que contienen suero de bovino fetal al 10% fueron revestidas en una placa color blanco de 96 depósitos en 1×10^4 células/depósito, y se cultivaron durante la noche en un incubador de gas de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C. El medio fue eliminado y se agregaron un compuesto (50 μ l) y el sobrenadante de cultivo de HEK293 que expresa el fragmento de extremo Shh-N de ratón (medio D-MEM que contiene suero de bovino fetal el 2%, 50 μ l) y las células fueron cultivadas durante 48 horas en un incubador de gas de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C. Se agregó Glo (Promega, 50 μ l), y la mezcla se agitó después de lo cual se midió la actividad de luciferasa mediante EnVision (PerkinElmer). Se calculó el rango de inhibición con base en la actividad de luciferasa del control sin la adición del compuesto como 100. Los resultados se muestran en la Tabla 3 que se encuentra más adelante.

20

25

Tabla 3

	Ejemplo	Rango de inhibición (%) en 1 µM
	1	98
	3	97
	4	97
5	5	96
	6	96
	7	97
	8	97
	9	97
	10	96
10	11	96
	12	97
	13	97
	14	96
	15	99
	16	96
	17	95
	20	96
15	21	96
	22	97

Ejemplo Experimental 2 Prueba anti-tumor *in vivo*

De acuerdo con la descripción que se encuentra en la Publicación de Sasaki, K. y asociados, (2006) Cancer Res. 66: 4215-4222, se evaluó un efecto anti-tumor de un compuesto utilizando un modelo de trasplante alogeneico de meduloblastoma de ratón. Para ser precisos, se compró el ratón mutante de gen Patched 1 (nombre de linaje: Ptch1tm1Mps/J) en The Jackson Laboratory y se compró el ratón mutante de gen p53 (nombre de linaje: P53N4-M, Nomenclatura: B6.129-

Trp53tm/BrdN4) en Taconic, y se preparó mediante apareamiento de un ratón del fenotipo Patched 1(+/-), p53(-/-). Se tomó el tejido de tumor del meduloblastoma que surgió en forma espontánea en el cerebelo de un ratón Patched 1(+/-),
5 p53(-/-) de 7 a 9 semanas de edad, y se trasplantó en forma subcutánea en un ratón desprotegido (nombre de linaje: CAnN.Cg-Foxn1<nu>/CrICrlj).

Se llevó a cabo una prueba anti-tumor utilizando un tumor que pasó por trasplante subcutáneo. Se aisló masa de tumor
10 mediante un colador de célula de 40 µm (BD Biosciences, Cat. No. 352340), se preparó una suspensión de tumor con un medio L-15 de Leibovitz (GIBCO, Cat. No. 11415-114) en una cantidad al doble relativa al peso de masa del tumor, se mezcló con la misma cantidad de matrigel (BD Biosciences, Cat. No. 356237),
15 y se trasplantó en forma subcutánea a un ratón en 100 µl por sitio de trasplante. Se midió el diámetro del tumor después del trasplante, y cuando el tamaño de tumor alcanzó 150 - 250 mm³, se inició la prueba anti-tumor utilizando 5 ratones por grupo.

Se preparó el compuesto de prueba para lograr una dosis
20 de 1 mg/kg con una suspensión de metilcelulosa al 0.5% (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Cat. No. SM-100), y se administró en forma oral 2 veces al día durante 2 semanas. El tamaño de tumor fue calculado con base en el diámetro más largo y el diámetro más corto del tumor medido con un calibre vernier de
25 electrón. Después del inicio de la prueba, se midió el tamaño

del tumor cada 2 ó 3 días y se calculó el rango de crecimiento del tamaño del tumor. El rango del crecimiento del tamaño de tumor por cada compuesto de prueba al final de la prueba se muestra en la siguiente tabla 4.

5 En la tabla se muestra el rango de crecimiento del tumor y los resultados de una prueba de diferencia significativa mediante la administración de cada compuesto de prueba. Se calculó el rango de crecimiento del tamaño del tumor (T/C) de acuerdo con:

10 rango de crecimiento (T/C) = ((tamaño de tumor del grupo de administración del compuesto al final de la administración)) - ((tamaño de tumor del grupo de administración del compuesto al inicio de la administración))/((tamaño de tumor del grupo de control al final de la administración) - (tamaño de tumor del grupo de control al inicio de la administración))X100.

Tabla 4

Ejemplo	T/C (%)	Valor P (prueba de Dunnett)
5	42	p<0.025
7	40	p<0.025

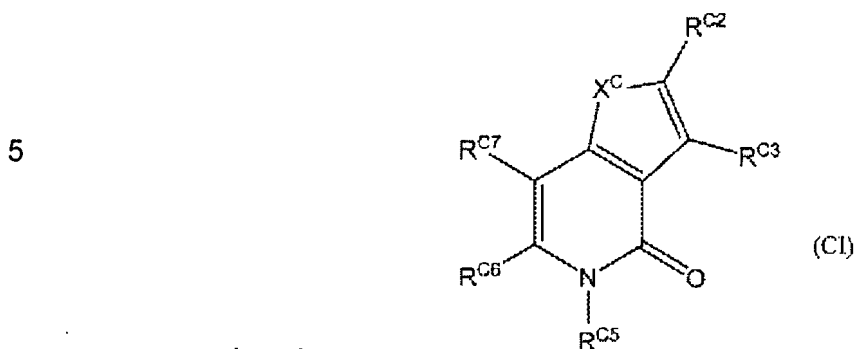
20 A partir de los resultados antes mencionados, se muestra que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora Smo superior.

Aplicabilidad industrial

25 Ya que el compuesto de la presente invención muestra una acción inhibidora de Smo superior, se puede proporcionar un

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



en donde

X^C es NR^{C1} , un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

10 R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente(s);

R^{C3} es un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente un sustituyente;

15 R^{C5} es un grupo cíclico que tiene opcionalmente un sustituyente(s);

R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente(s);

20 R^{C7} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo C_{1-6} alquilo, o una sal del mismo.

2. El compuesto o sal tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque

X^C es NR^{C1} en donde R^{C1} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo;

25 R^{C2} es un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente 1 ó 2

agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades relacionadas con Smo (por ejemplo, cáncer, etc.). Además, ya que el compuesto de la presente invención también es superior en la eficacia de expresión, 5 farmacocinéticas, solubilidad, interacción con otros productos farmacéuticos, seguridad y estabilidad, es útil como un medicamento.

Esta solicitud está basada en las Solicitudes de Patente Nos. 2009-195770 y 2010-015644 presentadas en Japón, cuyos 10 contenidos están incorporados en su totalidad al presente documento.

sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente(s),

(2) un grupo C_{2-6} alquinilo que tiene opcionalmente un
5 sustituyente(s),

(3) un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente un sustituyente(s),

(4) un grupo C_{6-10} arilo que tiene opcionalmente un sustituyente(s), y

10 (5) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente(s);

R^{C3} es un grupo C_{1-6} alcoxi opcionalmente halogenado;

R^{C5} es

(1) un grupo C_{6-10} arilo que tiene opcionalmente un
15 sustituyente(s), o

(2) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente(s);

R^{C6} es un grupo C_{1-6} alquilo; y

R^{C7} es un átomo de hidrógeno.

20 3. El compuesto o sal tal como se describe en la reivindicación 2, caracterizado porque X^C es NR^{C1} , en donde R^{C1} es metilo.

4. 6-Etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidro-1H-
25 pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal del mismo.

5. 6-Etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-3-(1-metiletoxi)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal del mismo.

6. 3-Etoxi-6-etil-5-(4-fluorofenil)-N-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxamida o una sal del mismo.

7. Un profármaco del compuesto o sal tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6.

8. Un medicamento que comprende el compuesto o sal tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, o un profármaco del mismo.

9. El medicamento tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizado porque es un inhibidor Smo.

10. El medicamento tal como se describe en la reivindicación 8, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de cáncer.

11. Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva del compuesto o sal tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 o un profármaco del mismo.

12. El uso del compuesto o sal tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 o un profármaco del mismo, para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

RESUMEN

Se describe un derivado de anillo heterocíclico fusionado que tiene actividad de inhibición Smo potente, y el uso del derivado de anillo heterocíclico fusionado. Se describen en
5 forma específica un compuesto representado por la fórmula (CI) [en donde cada símbolo es tal como se define en la descripción] o una sal del mismo; y un agente medicinal que comprende el compuesto o un profármaco del mismo, el cual se puede utilizar como un inhibidor Smo o un agente profiláctico o terapéutico
10 para cáncer.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited	
	<120> DERIVADO DE ANILLO HETEROCÍCLICO FUSIONADO Y USO DEL MISMO	
	<130> 091594	
5	<150> JP2009-195770	
	<151> 2009-08-26	
	<150> JP2010-015644	
	<151> 2010-01-27	
	<160> 10	
	<210> 1	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
10	<220>	
	<223> cebador	
	<400> 1	
	gaagatctgc cagcccaggc tccggggc	28
	<210> 2	
	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> cebador	
	<400> 2	
15	cccaagcttc tgcccgcaca gccctgctc	29
	<210> 3	
	<211> 88	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> cebador	
	<400> 3	
	ggggtaccga ccacccagac cacccagacc acccagacca ccagaccac ccagaccacc	
	cagaccacc agaccacca agatcttc	88
	<210> 4	
20	<211> 88	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> cebador	
	<400> 4	
	gaagatcttg ggtggtcttg gtggtctggg tggctctgggt ggtctgggtg gtctgggtgg	
	tctgggtggt ctgggtggtc ggtacccc	88
	<210> 5	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	

	<223> cebador	
	<400> 5 ctgggtggg atcgagaca	20
5	<210> 6 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> cebador	
	<400> 6 gcgctttccc atcagttcct tatt	24
10	<210> 7 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> cebador	
	<400> 7 ggggtaccat gctgctgctg ctggcca	27
	<210> 8 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> cebador	
15	<400> 8 gctctagatc agctggactt gaccgcca	28
	<210> 9 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> cebador	
	<400> 9 atgctgctgc tgctggccag	20
20	<210> 10 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia Artificial <220> <223> cebador	
	<400> 10 tcagccgccg gatttgccg	20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/064413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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) C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/5377, A61K31/55, A61P35/00, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/033288 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY), 14 April 2005 (14.04.2005), claims 8, 9, 37, 38, 45, 48, 49 & US 2007/232661 A1	1-10, 12
A	WO 2008/057468 A1 (WYETH), 15 May 2008 (15.05.2008), claims & US 2008/193423 A1	1-10, 12
A	WO 2008/057469 A1 (WYETH), 15 May 2008 (15.05.2008), claims & US 2008/194637 A1	1-10, 12
☒ 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 another 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 02 November, 2010 (02.11.10)		Date of mailing of the international search report 16 November, 2010 (16.11.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/064413

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/077956 A2 (ALLA CHEM L.L.C.), 25 June 2009 (25.06.2009), claims & RU 2364597 C1	1-10,12
A	YANG, H. et al., Converse Conformational Control of Smoothened Activity by Structurally Related Small Molecules, Journal of Biological Chemistry, 2009.07.31, Vol.284, No.31, p.20876- 20884, entire text	1-10,12
P,X	WO 2009/107850 A2 (TAKEDA PHARM. CO., LTD.), 03 September 2009 (03.09.2009), entire text & US 2009/227561 A1	1-10,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

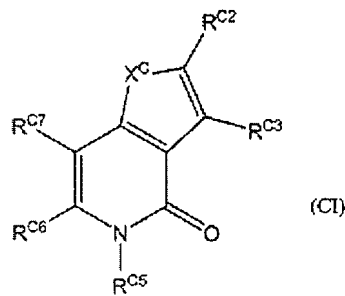
International application No.
PCT/JP2010/064413

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☒ Claims Nos.: 11 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claim 11 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search. 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

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 2009-195770 26/08/2009 JP 2010-015644 27/01/2010 JP		(51) Int Cl: C07D 471/004 (71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (72) Inventor(es) SATOSHI SASAKI YUTA TANAKA (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26/03/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/08/2010 No. de solicitud PCT/jp2010/064413		(87) Publicación internacional Fecha: 03/03/2011 N° publicación: WO 2011/024872 A1	
(54) Titulo: DERIVADO DE ANILLO HETEROCÍCLICO FUSIONADO Y USO DEL MISMO			

Resumen:

Se describe un derivado de anillo heterocíclico fusionado que tiene actividad de inhibición Smo potente, y el uso del derivado de anillo heterocíclico fusionado. Se describen en forma específica un compuesto representado por la fórmula (CI) [en donde cada símbolo es tal como se define en la descripción] o una sal del mismo; y un agente medicinal que comprende el compuesto o un profármaco del mismo, el cual se puede utilizar como un inhibidor Smo o un agente profiláctico o terapéutico para cáncer.



Sobra

con

Artas

279

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

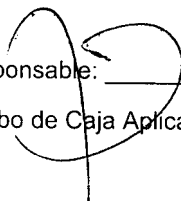
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0024978
		Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

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	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-049248- -00000-0000
Fecha: 2012-03-23 12:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

016-14658-841-084-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0024865	
				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	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-049248- -00000-0000 Fecha: 2012-03-23 12:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 281					
Código: 14658-841-084-0					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 12 de 2012 - 07:29:48					

- / -

, Marzo 12 de 2012 - 07:29:48



No. 12-049248- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 12:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 281

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ 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 ☐