

**Industria y Comercio**  
S U P E R I N T E N D E N C I A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-144548- -00009-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-110724- -00000-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

## SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO \_\_\_\_\_ COMPUESTO DE PIRAZOL

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_ TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO \_\_\_\_\_ OSAKA, JAPON

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

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-144548- -00009-0000**  
Fecha: 2013-05-02 16:25:53    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11    PATENTEIYII    Eve: 378    FASENACIONALI  
Act. 851    DIVISIONAL    Folios: 78  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

DIRECCIÓN DE NUEVA  
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN

1.    Identificación del Trámite

☐    Conversión

☒    División

☐    Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.    Datos del solicitante

Persona Natural    ☐

Persona Jurídica    ☒

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa    Micro    ☐    Pequeña    ☐    Mediana    ☐    Otra    ☐

Documento de identificación:    ☐ C.C.    ☐ C.E.    ☐ NIT    ☐ Otro Número \_\_\_\_\_

|                                                                  |                                                           |                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución                                | Dirección y domicilio del titular                         | Ciudad            |
| Japón                                                            | 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón | Osaka             |
| Dirección electrónica                                            | No. Fax                                                   | Número telefónico |
| <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a> | 2 11 86 50                                                | 3 47 36 11        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3.    Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre  
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación  
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional  
T.P.A. 23.555

|                                                                  |            |                   |
|------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| Dirección y domicilio                                            | Ciudad     |                   |
| Carrera 4ª No. 72 –35                                            | Bogotá     |                   |
| Dirección electrónica                                            | No. Fax    | Número telefónico |
| <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a> | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

DIVISION

Expediente : **11.144.548 A**  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

FUSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

5.

Comprobante de Pago No 13-0039931      Fecha 2013/04/29

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$180.000

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

|                            |                                                  |
|----------------------------|--------------------------------------------------|
| 7. Firma                   |                                                  |
| Nombre y apellidos         | Firma                                            |
| LUZ CLEMENCIA DE PAEZ      | <i>Luz Clemencia Solórzano</i>                   |
| C.C. 35.456.344 de Usaquén | Tarjeta Profesional 23.555 <i>TP # 23555-CIS</i> |

**NOTA:** Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 11.144.548. **La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 1526 notificado por fijación en lista del 05 de febrero de 2013.** Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de octubre de 2011 y la prioridad que allí se reivindica el 26 de marzo de 2009.

**Nota:** La copia básica original se encuentra en el expediente No. 11.144.548

## COMPUESTO DE PIRAZOL

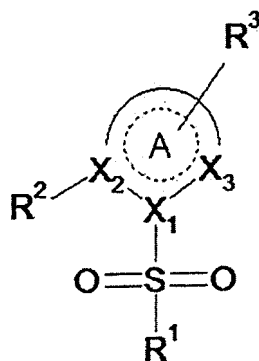
### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un compuesto de pirazol que tiene una actividad de supresión de la secreción de ácido.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhibidores de la bomba de protones, representados por omeprazol, el cual suprime la secreción de ácido gástrico durante el tratamiento de úlcera péptica, esofagitis de reflujo y similares, se han usado ampliamente en situaciones clínicas. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones existentes se asocian con problemas en términos de efecto y efectos secundarios. Para ser específico, dado que los inhibidores de la bomba de protones existentes son inestables bajo condiciones ácidas, a menudo se formulan como preparaciones entéricas, en tal caso se requieren varias horas antes del inicio del efecto, y aproximadamente 5 días para exhibir una eficacia máxima por la administración consecutiva. Además, se desea un mejoramiento, dado que los inhibidores de la bomba de protones existentes muestran una variación de los efectos de tratamiento debido al polimorfismo enzimático metabólico y la interacción del fármaco con medicamentos, tales como diazepam y similares.

Ya que los compuestos tienen una acción de inhibición de la bomba de protones, el documento de patente 1 describe un compuesto representado por la fórmula:



en donde:

el anillo A es un grupo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado,

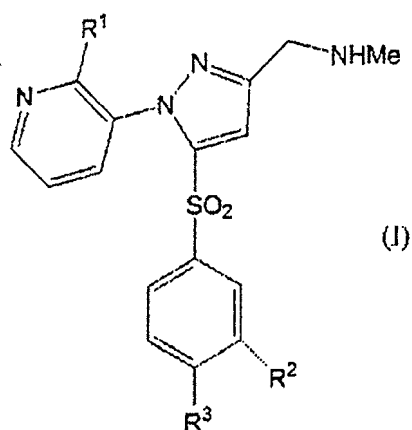
que contiene, como un átomo que constituye el anillo, además de los átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y los átomos que constituyen el anillo  $X_1$  y  $X_2$ , son cada uno un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,  $R^1$  es un grupo ario opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,  $R^2$  es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido y  $R^3$  es un sustituyente en el átomo que constituye el anillo diferente de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo ciano y oxo.

Documento de patente 1: WO 2007/114338.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un medicamento que suprime efectivamente la secreción de ácido gástrico como inhibidores de la bomba de protones conocidos, la cual se mejora en inestabilidad bajo condiciones ácidas, la variabilidad de los efectos debido al polimorfismo enzimático metabólico y la interacción de fármacos, los cuales son problemas de los inhibidores de la bomba de protones conocidos, se espera que muestren un efecto de tratamiento superior sobre la úlcera péptica, esofagitis de reflujo y similares. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto de supresión de la secreción de ácido superior (particularmente, un efecto inhibidor de la bomba de protones).

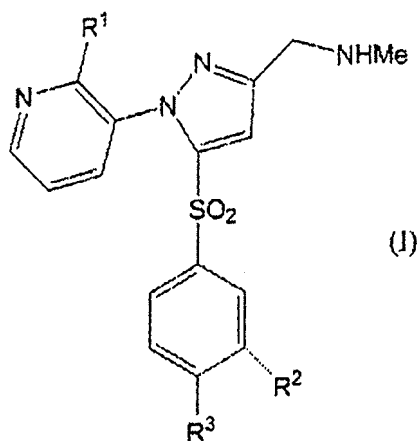
Los presentes inventores han realizado diferentes estudios y encontraron que un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde  $R^1$  es un sustituyente,  $R^2$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (iii) un grupo ciano,  $R^3$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (v) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, y uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo [posteriormente a menudo se abrevia como compuesto (I)] tiene inesperadamente un efecto inhibidor de la bomba de protones muy fuerte, y es completamente satisfactorio como un medicamento, lo que resultó en para completar la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona:

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde  $R^1$  es un sustituyente,  $R^2$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido que tiene un átomo de halógeno o (iii) un grupo ciano,  $R^3$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido que tiene un átomo de halógeno o (v) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo,

[2] el compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde  $R^1$  es un sustituyente que consiste de 1-7 átomos, excepto átomo de hidrógeno, o una sal del mismo,

[3] el compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde  $R^1$  es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o una sal del mismo,

[4] el compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo ciano, o una sal del mismo,

[5] el compuesto de [1] mencionado anteriormente, en donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , o una sal del mismo,

[6] 1-{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

[7] 1-{1-(2-fluorofenil-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

[8] 1-{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma,

[9] 3-({1-(2-fluoropiridin-3-il)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-il}sulfonil)benzonitrilo o una sal del mismo,

[10] un profármaco del compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo,

[11] un medicamento que comprende el compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo o un profármaco del mismo,

[12] el medicamento de [11] mencionado anteriormente, el cual es un inhibidor de la secreción de ácido,

[13] el medicamento de [11] mencionado anteriormente, el cual es un bloqueador ácido competitivo de potasio,

[14] el medicamento de [11] mencionado anteriormente, el cual es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios

no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

[15] un método para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un método para suprimir la hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo o un profármaco del mismo, a un mamífero, y

[16] uso del compuesto de [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo o un profármaco del mismo, para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

### **Efecto de la Invención**

El compuesto (I) de la presente invención muestra un efecto inhibidor de la bomba de protones superior. Los inhibidores de la bomba de protones convencionales, tales como omeprazol, lansoprazol y similares, se convierten a las formas activas en un ambiente ácido de las células parietales estomacales y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de  $H^+/K^+$ -ATPasa, e inhiben irreversiblemente la actividad enzimática. Por el contrario, el compuesto (I) inhibe

la actividad de la bomba de protones ( $H^+/K^+$ -ATPasa) de una manera inhibidora  $K^+$  competitiva y reversible, y consecuentemente suprime la secreción de ácido. Por lo tanto, a menudo se llama un bloqueador de ácido competitivo de potasio (P-CAB) o un antagonista de la bomba de ácido (APA). El compuesto (I) exhibe

5 rápidamente la acción, muestra la eficacia máxima de la administración inicial y muestra menos influencia por polimorfismo genético (menos variación entre pacientes). Además, dado que tiene los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  en la posición m y la posición p del grupo fenilo, respectivamente, pueden mejorar además la farmacocinética y puede impartir simultáneamente una acción farmacológica más

10 fuerte y una menor acción citotóxica, comparado con los compuestos convencionales que tienen una acción inhibidora de la bomba de protones. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente clínicamente útil para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco anti-inflamatorio no

15 esteroide, úlcera debido a estrés post-operativo, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal o hiperacidez; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo,

20 gastritis hemorrágica o estrés invasivo; y similares. Dado que el compuesto (I) muestra una baja toxicidad y es superior en la solubilidad en agua, la cinética *in vivo* y la expresión de la eficacia, es útil como una composición farmacéutica. Dado que el compuesto (I) es estable, aun bajo condiciones ácidas, puede administrarse oralmente como un comprimido convencional y similares, sin formularse en una

25 preparación recubierta entérica. Esto tiene una consecuencia ventajosa en que la preparación (comprimido y similares) puede hacerse más pequeña, y puede ingerirse fácilmente por los pacientes que tienen dificultad para digerir, particularmente, los ancianos y niños. Además, dado que está libre de un efecto de liberación prolongada proporcionado por las preparaciones recubiertas entéricas, es rápido el inicio de la

acción inhibidora sobre la secreción de ácido gástrico, y los síntomas, tales como dolor y similares, pueden aliviarse rápidamente.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente especificación, como el “átomo de halógeno” o “halógeno”,  
5 se pueden mencionar átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

En la fórmula (I),  $R^1$  es un sustituyente. El “sustituyente” es de preferencia un sustituyente que consiste de 1-7 átomos, excepto un átomo de hidrógeno, y es más preferible un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$   
10 opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido.

Como el “grupo alquilo  $C_{1-6}$ ” del “grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido” para  $R^1$ , pueden mencionarse metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y similares.

15 Como el sustituyente del “grupo alquilo  $C_{1-6}$ ”, pueden mencionarse (1) un átomo de halógeno, (2) nitro, (3) ciano, (4) hidroxilo, (5), un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.), (8) mercapto, (9) alquiltio  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de  
20 halógeno (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.), (10) ariltio  $C_{6-14}$  (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.), (11) aralquiltio  $C_{7-16}$  (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.), (12) amino, (13) monoalquilamino  
25  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilamino, etilamino etc.), (14) monoarilamino  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino etc.), (15) mono-aralquilamino  $C_{7-16}$  (por ejemplo, bencilamino etc.), (16) dialquilamino  $C_{1-6}$  (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino etc.), (17) diarilamino  $C_{6-14}$  (por ejemplo, difenilamino etc.), (18) diaralquilamino  $C_{7-16}$  (por ejemplo, dibencilamino etc.), (19) formilo, (20)

alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo etc.), (21) arilcarbonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo etc.), (22) carboxilo, (23) alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo etc.), (24) arilóxicarbonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenóxicarbonilo etc.), (25) carbamoilo, (26) tiocarbamoilo, (27) monoalquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo etc.), (28) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo etc.), (29) arilcarbamoilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo etc.), (30) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), (31) arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo etc.), (32) alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo etc.), (33) arilsulfinilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo etc.), (34) formilamino, (35) alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetilamino etc.), (36) arilcarbonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino etc.), (37) alcóxicarbonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metóxicarbonilamino, etóxicarbonilamino, propóxicarbonilamino, butóxicarbonilamino etc.), (38) alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino etc.), (39) arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino etc.), (40) alquilcarboniloxiacetoxi C<sub>1-6</sub>, propioniloxi etc.), (41) aril-carboniloxibenzoiloxi C<sub>6-14</sub>, naftilcarboniloxi etc.), (42) alcóxicarboniloxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metóxicarboniloxi, etóxicarboniloxi, propóxicarboniloxi, butóxicarboniloxi, etc.), (43) monoalquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi etc.), (44) dialquilcarbamoiloxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi etc.), (45) arilcarbamoiloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.), (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo,

morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.), (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 ó 2 tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.), (48) alquilendioxi  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, etc.), (49) cicloalquilo  $C_{3-7}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.) y similares, en donde el número de sustituyentes es 1 a 5, de preferencia 1 a 3.

Como el "grupo alcoxi  $C_{1-6}$ " del "grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido" para  $R_1$ , se pueden mencionar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

Como el sustituyente del "grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ", pueden mencionarse aquellos similares a los sustituyentes mencionados como los sustituyentes del "grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido" mencionado anteriormente, en donde el número de sustituyentes es 1 a 5, de preferencia 1 a 3.

$R^2$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (iii) un grupo ciano.

Como el "grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno" para  $R^2$ , pueden mencionarse aquellos similares al grupo "alquilo  $C_{1-6}$ " del "grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido" para  $R^1$ , el cual tiene opcionalmente 1 a 5, de preferencia 1 a 3, átomos de halógeno.

$R^3$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (v) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno.

Como el "grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno" para  $R^3$ , pueden mencionarse aquellos similares al "grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tienen

opcionalmente un átomo de halógeno" para  $R^2$ .

Como el "grupo alcoxi  $C_{1-6}$ " del "grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno" para  $R^3$ , pueden mencionarse aquellos similares al "grupo alcoxi  $C_{1-6}$ " para  $R^1$ , el cual tiene opcionalmente 1 a 5, de preferencia 1 a 3, átomos de halógeno.

Uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno.

$R^1$  es más preferentemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi o un grupo etoxi, más preferentemente, se prefiere particularmente un átomo de halógeno y un átomo de flúor.

$R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo ciano, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano.

$R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi.

En otra modalidad,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ .  $R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_{1-3}$ , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metoxi.

En la fórmula (I),  $R^1$  es preferentemente un sustituyente que consiste de 1-7 átomos, excepto un átomo de hidrógeno,  $R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo ciano,  $R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , uno de  $R^2$  y  $R^3$  es preferentemente un átomo de hidrógeno y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno y, en la fórmula (I),  $R^1$  es más preferentemente, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $R^2$  es

más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo ciano, R<sup>3</sup> es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es más preferentemente un átomo de hidrógeno, y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, se prefieren particularmente los siguientes compuestos.

1-{5-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

1-{1-(2-fluorofenil-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

1-{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal de la misma.

3-({1-(2-fluoropiridin-3-il)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-il}sulfonyl)benzonitrilo o una sal del mismo.

Ejemplos de la sal del compuesto (I) incluyen sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Ejemplos preferidos de la sal metálica incluyen sales de metales, tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido inorgánico incluyen una sal con el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido

tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con un aminoácido básico incluyen una sal con el ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De éstos, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto contiene un grupo funcional ácido, las sales inorgánicas, tales como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y similares, las sales de amonio y similares; y cuando un compuesto contiene un grupo funcional básico, por ejemplo, sales con un ácido inorgánico, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o las sales con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Se explican los métodos de producción del compuesto (I) de la presente invención.

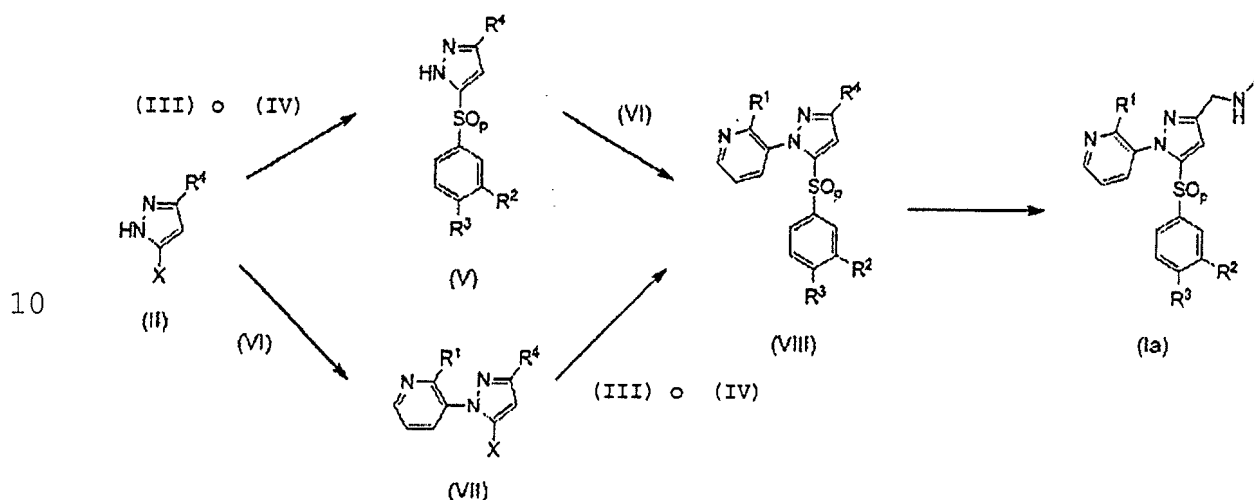
Los compuestos (Ia)-(XII) en los esquemas de reacción, pueden formar sales, y pueden mencionarse estas sales, por ejemplo, las similares a las sales del compuesto (I).

En la fórmula,  $p$  es un entero de 0, 1 ó 2 y cuando  $p$  es 0 ó 1, el compuesto puede convertirse a un compuesto, en donde  $p$  es 2, por oxidación usando un oxidante apropiado (por ejemplo, peróxido de hidrógeno acuoso, ácido 3-cloroperbenzoico, etc.) para cada compuesto. El compuesto (I) es un compuesto (Ia), en donde  $p$  es 2.

Mientras que los compuestos obtenidos en las etapas respectivas pueden usarse para la siguiente reacción, en la forma de una mezcla de

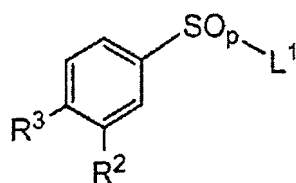
reacción o un producto crudo, también pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante un método convencional, y purificarse fácilmente por los medios de purificación, tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

5



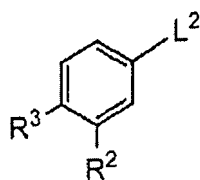
El compuesto (II), en donde X es un átomo de hidrógeno; un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), metansulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometansulfonilo y similares; un grupo hidroxilo; un grupo amino o un grupo mercapto y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo ciano, un grupo metilaminocarbonilo y similares, puede ser un producto comercialmente disponible o puede producirse por un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Heterocycles, vol. 46, página 489 (1997) y similares, o un método análogo al mismo.

El compuesto (V), en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, puede producirse por, cuando X en el compuesto (II) es un átomo de hidrógeno, un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), metansulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometansulfonilo y similares, haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (III):



(III)

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $p$  son como se definieron anteriormente, y  $L^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) y similares, o un átomo metálico, tal como sodio, potasio y similares, o cuando  $X$  del compuesto (II) es un grupo mercapto, haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (IV):



(IV)

en donde  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente, y  $L^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), metansulfonilo, p-toluensulfonilo y similares.

La cantidad del compuesto (III) a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (II).

La cantidad del compuesto (IV) a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. El solvente no se limita particularmente mientras que la reacción procede. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y similares, éteres, tales como tetrahidrofurano y similares, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, y un

solvente mezclado de los mismos, y similares.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente usando una base. Ejemplos de las bases incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; sales básicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio y similares; bases metálicas, tales como etóxido de potasio, ter-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares; aminas aromáticas, tales como piridina, lutidina y similares; aminas terciarias, tales como trietilamina, N-diisopropiletilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, y similares. La cantidad de la base que va a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Esta reacción también puede realizarse en presencia de un éter de corona o un agente de halogenación. Ejemplos del éter de corona incluyen 15-corona-5-éter, 18-corona-6-éter y similares, y los ejemplos del agente de halogenación incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo y similares. La cantidad del éter de corona o el agente de halogenación que va a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Esta reacción también puede realizarse en presencia de un catalizador metálico, tal como catalizador de paladio y similares. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen:

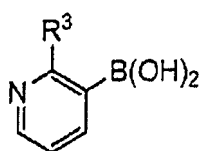
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, acetato de paladio y similares. En este caso, esta reacción también puede realizarse en la co-presencia de fosfinas cuando se desee. Ejemplos de las fosfinas incluyen 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantina (XANTPHOS), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y similares. La cantidad del catalizador de paladio o fosfina a usarse, es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 mol, de preferencia

de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.3 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Mientras que el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente usados, en general es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferencia de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 18 horas.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C.

El compuesto (VII), en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, puede ser un producto comercialmente disponible, o puede producirse por un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 16, página 731 (2006), Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 31, página 1228 (1983), WO 2004/98589 y similares, o un método análogo al mismo. Además, puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (VI):



(VI)

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente (o diferentes derivados de éster del compuesto (VI)), mediante el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 39, página 2941 (1998), o un método análogo al mismo.

La cantidad del compuesto (VI) a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (II).

El compuesto (VIII) puede producirse a partir del compuesto (V) mediante un método similar al método para producir el compuesto (VII) a partir del compuesto (II), o un método análogo al mismo. También puede producirse a partir

del compuesto (VII) mediante un método similar al método para producir el compuesto (V) a partir del compuesto (II), o un método análogo al mismo.

El compuesto (Ia) puede producirse, cuando  $R^4$  del compuesto (VIII) es un grupo formilo, mediante una reacción de aminación reductiva usando el  
5 compuesto (IX):



en donde Me es un grupo metilo, de acuerdo con el método descrito en Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14-III, páginas 1380-1385 (Maruzen Press) o similares.

10 La cantidad del compuesto (IX) a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mol, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

El compuesto (Ia) puede producirse mediante, cuando  $R^4$  del compuesto (VIII) es un átomo de hidrógeno, por ejemplo, formilación por el método descrito en  
15 Jikken Kagaku Kouza, 4ta. edición, vol. 21, páginas 106 a 124 (1991) (Maruzen Press) y similares, o un método análogo al mismo, seguido de la aminación reductiva mencionada previamente.

Además, el compuesto (Ia) puede producirse mediante, cuando  $R^4$  del compuesto (VIII) es un grupo éster, reducción del grupo éster con un agente  
20 reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio, bis(borohidruro) del calcio y similares, reacción del grupo hidroxil resultante con un oxidante, tal como el complejo de ácido crómico-piridina, clorocromato de piridinio, dióxido de manganeso, el complejo de trióxido de azufre-piridina o perrutenato de tetra-n-propilamonio y similares, para convertir a un grupo  
25 formilo, seguido de la aminación reductiva mencionada anteriormente.

Como el agente reductor, se prefiere particularmente el hidruro de diisobutilaluminio. La cantidad del agente reductor a usarse es de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 10 equivalentes, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, por 1 mol del compuesto

(VIII).

Los ejemplos preferidos del oxidante incluyen dióxido de manganeso, el complejo de trióxido de azufre-piridina y perrutenato de tetra-n-propilamonio. La cantidad del oxidante a usarse es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30 equivalentes, de preferencia de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 equivalentes, por 1 mol del compuesto (VIII). La reacción de oxidación puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Synthesis, página 639 (1994).

Esta reacción se realiza ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Tal solvente no se limita particularmente mientras que la reacción procede, y se prefieren hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y similares, y éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico o un solvente mezclado del mismo, y similares.

Mientras que el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente usados, en general es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 8 horas.

En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, de preferencia de aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C.

También, el compuesto (Ia) puede producirse mediante, cuando R<sup>4</sup> del compuesto (VIII) es un grupo ciano, reducción con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio y similares, para convertir a un grupo formilo, seguido de la aminación reductiva mencionada anteriormente.

Como el agente reductor, se prefiere particularmente el hidruro de diisobutilaluminio. La cantidad del agente reductor a usarse es de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 10 equivalentes, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, por 1 mol del compuesto (VIII).

Esta reacción se realiza ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. El solvente no se limita particularmente mientras que la reacción procede, y se prefieren hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y similares, y éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares o un solvente  
5 mezclado de los mismos, y similares.

Mientras que el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el solvente usados, en general es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferencia de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas.

10 En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferencia de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ .

Además, el compuesto (Ia) puede producirse mediante, cuando  $\text{R}^4$  del compuesto (VIII) es un grupo metilaminocarbonilo, reducción con un agente  
15 reductor.

Como el agente reductor, se usan hidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio y similares, boranos, tales como el complejo de borano tetrahidrofurano y similares. La cantidad del agente reductor que va a usarse, es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 mol, de  
20 preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (VIII). Cuando se desee, puede agregarse un catalizador ácido junto con el agente reductor.

Como el catalizador ácido, se usan los ácidos de Lewis, tales como el complejo de trifluoroborano éter dietílico, cloruro de aluminio y similares. La  
25 cantidad del catalizador ácido a usarse es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 mol, de preferencia de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 5.0 mol, con relación al compuesto (VIII).

Esta reacción se realiza ventajosamente sin solvente, o en un solvente inerte a la reacción. Tal solvente no se limita particularmente mientras la reacción

procede. Por ejemplo, se usan solventes, tales como alcoholes, tal como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos, tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, y similares; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares; anilinas, tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares, o un solvente mezclado de los mismos y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferencia de aproximadamente 30 minutos a 12 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, de preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 100°C.

Además, el compuesto (Ia) puede producirse mediante, cuando R<sup>4</sup> del compuesto (VIII) es un grupo éster o un grupo carboxilo, condensación con el compuesto (IX), seguido de la reducción mencionada anteriormente.

La reacción mencionada anteriormente puede realizarse en presencia de un agente de condensación apropiado.

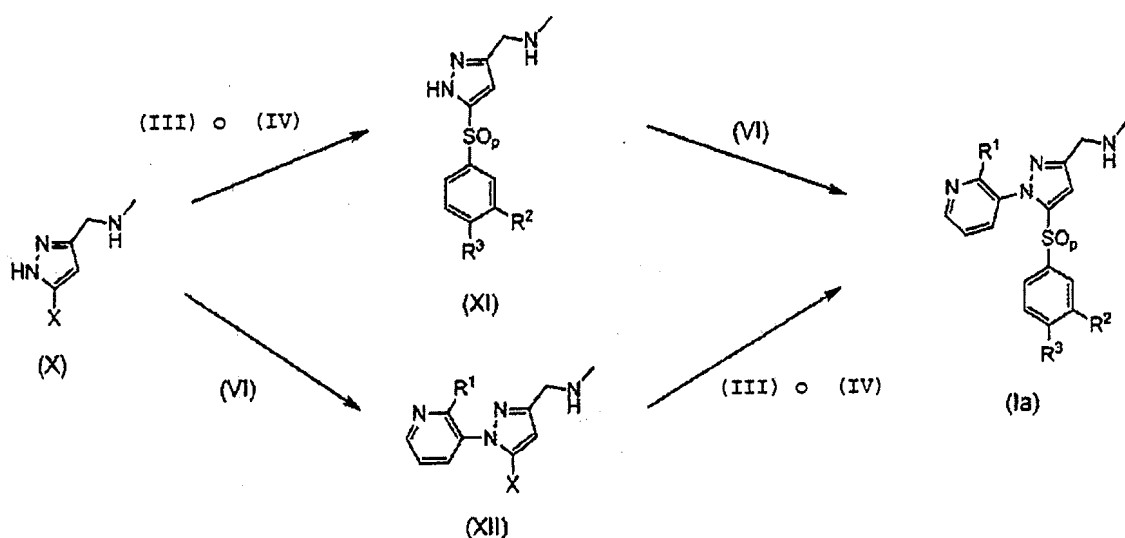
Ejemplos del agente de condensación incluyen N,N'-carbodiimidas, tales como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) y similares; azoluros, tales como N,N'-carbonildiimidazol y similares; agentes de deshidratación, tales como N-etoxycarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxiclورو de fósforo, anhídrido acético y similares; 2-halogenopiridinius, tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-clorometilpiridinio y similares; y similares. La cantidad del agente de condensación a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, de preferencia de aproximadamente 2 a 3 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

Cuando se desee, la reacción puede realizarse en la co-presencia de una base junto con el agente de condensación. Como la base, pueden mencionarse

las sales básicas, tales como acetato de potasio, acetato de sodio y similares, 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) monohidratado y similares. La cantidad de la base a usarse es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mol, de preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (VIII).

Esta reacción se realiza ventajosamente usando un solvente inerte a la reacción. Los ejemplos preferidos del solvente incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos, tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno y similares; éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico y similares; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; anhídridos ácidos, tal como anhídrido acético y similares o un solvente mezclado de los mismos, y similares.

En general, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, de preferencia de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En general, la temperatura de reacción es de aproximadamente 0 a aproximadamente 120°C, de preferencia de aproximadamente 35 a aproximadamente 100°C.



El compuesto (X), en donde X es como se definió anteriormente, puede ser un producto comercialmente disponible o puede producirse mediante un método

conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Journal of American Chemical Society, vol. 72, página 745 (1950) y similares, o método análogo al mismo.

El compuesto (XI) puede producirse a partir del compuesto (X) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (V) a partir del  
5 compuesto (II), o un método análogo al mismo.

El compuesto (XII) puede producirse a partir del compuesto (X) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (VII) a partir del compuesto (II) o un método análogo al mismo.

Alternativamente, el compuesto (X) puede producirse a partir del compuesto  
10 (II) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (Ia) a partir del compuesto (VIII), o un método análogo al mismo; el compuesto (XI) puede producirse a partir del compuesto (V) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (Ia) a partir del compuesto (VIII), o un método análogo al mismo, y el compuesto (XII) puede producirse a partir del compuesto  
15 (VII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (Ia) a partir del compuesto (VIII) o un método análogo al mismo.

El compuesto (Ia) puede producirse a partir del compuesto (XI) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (VII) a partir del compuesto (II), o un método análogo al mismo, o puede producirse a partir del  
20 compuesto (XII) de acuerdo con un método similar al método para producir el compuesto (V) a partir del compuesto (II), o un método análogo al mismo.

En cada una de las reacciones mencionadas anteriormente, cuando el compuesto iniciador tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, o un grupo hidroxilo como un sustituyente, en general un grupo protector usado en la química  
25 peptídica, y similares, puede introducirse en estos grupos. Removiendo el grupo protector conforme sea necesario después de la reacción, puede obtenerse el compuesto objetivo. La introducción o remoción de estos grupos protectores puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, "Protective

Groups in Organic Synthesis, 3ra. edición”, Wiley-Interscience (1999) o similares.

En cualquiera de los compuestos (Ia) a (XII) en la fórmula, cuando se desee, el compuesto (I) puede sintetizarse realizando la protección-desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción  
5 de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de cadena de carbono y reacción de intercambio de sustituyente, cada una de forma simple o en combinación de dos o más de estos tipos.

En cualquiera de los compuestos (Ia) a (XII) en la fórmula, cuando el compuesto se obtiene como un compuesto libre, puede convertirse a una sal  
10 objetivo mediante un método conocido *per se*, o un método análogo al mismo. Por el contrario, cuando el compuesto se obtiene como una sal, puede convertirse a una forma libre o otra sal objetivo, mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

El compuesto (I) puede aislarse y purificarse mediante un método conocido,  
15 por ejemplo, transferencia de fase, concentración, extracción de solvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, puede convertirse a una sal deseada mediante un método conocido *per se*, o un método  
20 análogo al mismo; por el contrario, cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada, mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

El compuesto (I) puede usarse como un profármaco. El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte a un compuesto (I) bajo la  
25 condición fisiológica en el cuerpo, mediante una reacción con una enzima, ácido gástrico, o similares, esto es, un compuesto que se convierte al compuesto (I) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, y similares; un compuesto que se convierte al compuesto (I) por hidrólisis con ácido gástrico, y similares.

Ejemplos del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto, en

donde el grupo amino del compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo o fosforilo (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo amino del compuesto (I) se modifica con eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo o t-butilo, etc.); un compuesto, en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I) se modifica con acilo, alquilo, ácido fosfórico o ácido bórico (por ejemplo, un compuesto en donde el grupo hidroxilo del compuesto (I) se modifica con acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo o dimetilaminometilcarbonilo, etc.); un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se modifica a éster o amida (por ejemplo, un compuesto en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se modifica a etil éster, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarboniloetil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil éster, ciclohexiloxicarboniletil éster o metilamida, etc.); y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Además, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto, el cual se convierte al compuesto (I) bajo las condiciones fisiológicas, como se describe en *Pharmaceutical Research and Development*, Vol. 7 (Molecule Design), pp. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero, tal como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, ya sea el isómero o una mezcla de estos, también se abarcan en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, también se abarca en el compuesto (I) un isómero óptico resuelto de un racemato. Estos isómeros pueden obtenerse como productos simples de acuerdo con los métodos de síntesis y separación conocidos *per se* (concentración, extracción de solvente, cromatografía de columna, recristalización, etc.).

El compuesto (I) puede ser un cristal, y se abarcan en el compuesto (I) un cristal simple y mezclas de cristales. Los cristales pueden producirse por

cristalización de acuerdo con los métodos de cristalización conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos de los cuales se abarcan en el compuesto (I).

También se abarca en el compuesto (I) un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  y similares) y una forma de conversión de deuterio, en donde  $^1\text{H}$  se ha convertido a  $^2\text{H}(\text{D})$ .

El compuesto (I) y un profármaco del mismo de la presente invención (a menudo, posteriormente será abreviado como el compuesto de la presente invención) tienen un efecto inhibidor de la bomba de protones y suprimen efectivamente la secreción de ácido gástrico. Además, dado que muestran una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción de fármacos, carcinogenicidad y similares) y una alta solubilidad en agua, y son de estabilidad superior, cinética *in vivo* (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción y similares) y expresión de eficacia, son útiles como medicamentos.

El compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco anti-inflamatorio no esteroide, úlcera debido a estrés post-operativo, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis de reflujo, tales como esofagitis de reflujo erosiva y similares; enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), tales como reflujo esofágico no erosivo, reflujo esofágico no acompañado por esofagitis y similares; esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico (incluyendo cáncer gástrico asociado con la producción promovida de interleucina  $1\beta$  debido al polimorfismo génico de la interleucina-1); linfoma MALT estomacal, hiperacidez, hemorragia gastrointestinal superior causada por úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica, estrés invasivo (por ejemplo, esfuerzo causado por cirugía mayor que requiere un manejo post-operativo intensivo o trastorno cerebrovascular, trauma de cabeza, insuficiencia de órganos

múltiples o quemaduras extensivas que requieren un tratamiento intensivo) y similares; trastornos los conductos aéreos, asma y similares, en mamíferos (por ejemplo, humano, mono, oveja, vaca, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.), administración pre-anestésica, erradicación o asistencia para la erradicación de *Helicobacter pylori* y similares. Como se usa en la presente, la esofagitis de reflujo (esofagitis erosiva) y la enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático) mencionadas anteriormente, a menudo se refieren colectivamente para simplificar como GERD.

El contenido de un compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 0.01 a 100% en peso, con relación a la composición total. Aunque sujeto a cambio, dependiendo de la administración blanco, la ruta de administración, la enfermedad blanco y similares, su dosis es de aproximadamente 0.5 a 1,500 mg/día, de preferencia de aproximadamente 5 a 150 mg/día, con base en el ingrediente activo, cuando, por ejemplo, el compuesto se administra oralmente como un agente anti-úlceras a un humano adulto (60 kg). El compuesto de la presente invención puede administrarse una vez al día o en 2 ó 3 porciones divididas por día.

El compuesto de la presente invención muestra una baja toxicidad y puede administrarse oral o parenteralmente en forma segura (por ejemplo, administraciones tópica, rectal, intravenosa y similares) como está o como una preparación que contiene una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, mezclado de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula suave), comprimido de desintegración oralmente, película de desintegración oralmente, líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación prolongada, emplasto y similares. Particularmente, el compuesto de la presente invención se administración preferentemente como una preparación oral en la forma de un comprimido, gránulo, cápsula y similares.

Ejemplos del vehículo farmacológicamente aceptable que pueden usarse para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluyen: diferentes sustancias de vehículos orgánicos o inorgánicos, en uso común como materiales farmacéuticos, que incluyen excipientes, lubricantes, aglomerantes, desintegrantes, polímeros acuosos y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y solventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, amortiguadores y agentes sedantes para preparaciones líquidas y similares. Los aditivos farmacéuticos acostumbrados, tales como conservadores, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes ácidos, agentes de burbujeo y saborizantes, también pueden usarse conforme sea necesario. Ejemplos de los "excipientes" incluyen lactosa, sucrosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, óxido de titanio y similares. Ejemplos de los "lubricantes" incluyen estearato de magnesio, éster de sucrosa de ácidos grasos, polietilenglicol, talco, ácido esteárico y similares. Ejemplos de los "aglomerantes" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululana, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares. Ejemplos de los "desintegrantes" incluyen (1) crospovidona, (2) los llamados súper-desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica (manufacturada por FMC-Asahi Chemical) y carmelosa sódica (manufacturada por GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.) etc., (3) almidón de carboximetil sódico (por ejemplo, producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, etcétera. Tal "crospovidona" puede ser polivinilpirrolidona (PVPP), cualquier polímero reticulado que tenga el nombre químico homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, incluyendo 1-vinil-2-pirrolidinona, y se ejemplifica por Colidon CL (producido por BASF), Polyplasdon XL (producido por ISP), Polyplasdon XL-10 (producido por ISP), Polyplasdon INF-10 (producido por ISP) y similares. Ejemplos de los "polímeros acuosos" incluyen

polímeros acuosos solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa (posteriormente también llamada como HPC) etc., polivinilpirrolidona y similares], polímeros acuosos insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (posteriormente llamada como HPMC) y similares, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar y similares] y similares. Ejemplos de las “sales inorgánicas básicas” incluyen sales inorgánicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren las sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Se prefieren más las sales inorgánicas básicas de magnesio. Ejemplos de las sales inorgánicas básicas de sodio incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato ácido disódico y similares. Ejemplos de las sales inorgánicas básicas de potasio incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y similares. Ejemplos de las sales inorgánicas básicas de magnesio incluyen carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminosilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$  e hidróxido de magnesio y aluminio. Se prefieren el carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y similares. Ejemplos de las sales inorgánicas básicas de calcio incluyen carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio y similares. Ejemplos de los “solventes” incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de oliva y similares. Ejemplos de los “agentes de solubilización” incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares. Ejemplos de los “agentes de suspensión” incluyen surfactantes, tales como esteariltrietaolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc; polímeros hidrofílicos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona,

carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares. Ejemplos de los “agentes isotonzantes” incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D-manitol y similares. Ejemplos de los “amortiguadores” incluyen soluciones amortiguadoras de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares. Ejemplos de los “agentes sedantes” incluyen alcohol bencílico y similares. Ejemplos de los “conservadores” incluyen ésteres del ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares. Ejemplos de los “antioxidantes” incluyen sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol y similares. Ejemplos de los “colorantes” incluyen colorantes alimenticios, tales como color alimenticio amarillo No. 5, color alimenticio rojo No. 2, color alimenticio azul No. 2 y similares; colorantes de laca alimenticios, óxido férrico rojo y similares. Ejemplos de los “agentes edulcorantes” incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartame, stevia, taumatina y similares. Ejemplos de los “agentes ácidos” incluyen ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y similares. Ejemplos de los “agentes de burbujeo” incluyen bicarbonato de sodio y similares. Los “saborizantes” pueden ser sustancias sintéticas o sustancias que se presentan naturalmente, y los ejemplos de las mismas incluyen limón, lima, naranja, mentol, fresa y similares.

El compuesto de la presente invención puede prepararse como una preparación para la administración oral de acuerdo con un método comúnmente conocido, mediante, por ejemplo, formación por compresión con un vehículo, tal como un excipiente, un desintegrante, un aglomerante, un lubricante o similares, y recubriendo subsecuentemente la preparación conforme sea necesario, mediante un método conocido comúnmente, con el propósito de enmascarar, disolución entérica o liberación prolongada. Para una preparación entérica, puede proporcionarse una capa intermediaria mediante un método conocido, entre la capa entérica y la capa que contiene el fármaco, con el propósito de separar las dos capas.

Para preparar el compuesto de la presente invención como un comprimido que se desintegra oralmente, los métodos disponibles incluyen un método en el que se recubre un centro que contiene celulosa cristalina y lactosa, con el compuesto de la presente invención y, cuando sea necesario, una sal inorgánica básica, y luego se recubre adicionalmente con una capa de recubrimiento que contiene un polímero acuoso para dar una composición, la cual se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, se recubre adicionalmente con una capa de recubrimiento entérico que contiene citrato de trietilo, se recubre adicionalmente con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, y por último se recubre con manitol, para dar gránulos finos, los cuales se mezclan con aditivos y se forman.

Ejemplos de la "capa de recubrimiento entérico" mencionada anteriormente incluyen una capa que consiste de una mezcla de uno o más tipos de sustratos poliméricos entéricos acuosos, tales como ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, copolímero del ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L30D-55 (nombre comercial; producido por Rohm), Colicoat MAE30DP (nombre comercial; producido por BASF), Polyquid PA30 (nombre comercial; producido por Sanyo Chemical) etc.), carboximetilcelulosa, goma laca y similares; sustrato de liberación prolongada, tales como copolímeros del ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.) y similares; polímeros acuosos; plastificantes, tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina, aceite de ricino y similares.

Ejemplos del "aditivo" mencionado anteriormente incluyen alcoholes de azúcar acuosos (por ejemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos de almidón reducidos, xilitol, palatinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina (por ejemplo, Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa cristalina-carmelosa sódica) etc.),

hidroxipropilcelulosa poco sustituida (por ejemplo, LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical), mezclas de las mismas, etc.) y similares. Además, también se usan aglomerantes, agentes ácidos, agentes de burbujeo, agentes edulcorantes, saborizantes, lubricantes, colorantes, estabilizadores, excipientes, desintegrantes y similares.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con 1 a 3 de otros ingredientes activos. Ejemplos de los "otros ingredientes activos" incluyen sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, etcétera. Ejemplos de las "sustancias activas anti-*Helicobacter pylori*" incluyen antibióticos de penicilina (por ejemplo, amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, ampicilina, temocilina, bacampicilina, aspoxicilina, sultamicilina, lenampicilina, etc.), antibióticos de cefen (por ejemplo, cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, roquitamicina, fluritromicina, telitromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), antibióticos de aminoglucósido (por ejemplo, gentamicina, ampicilina, etc.), imipenem y similares. Por supuesto, se prefieren los antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos y similares. Ejemplos de los "compuestos de imidazol" incluyen metronidazol, miconazol y similares. Ejemplos de las "sales de bismuto" incluyen acetato de bismuto, citrato de bismuto, subsalicilato de bismuto y similares. Ejemplos de los "compuestos de quinolona" incluyen ofloxacina, ciprofloxacina y similares. Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se usa preferentemente un compuesto (I) de la presente invención con el antibiótico de penicilina (por ejemplo, amoxicilina y similares) y el antibiótico de eritromicina (por ejemplo, claritromicina y similares).

Con el propósito de erradicar *Helicobacter pylori*, mientras que el compuesto de la presente invención tiene una acción anti-*H. pylori* (acción bacteriostática o acción de erradicación) por sí mismo, puede mejorar la acción antibacteriana de otros antibióticos a base de la acción de control del pH en el

estómago y similares, y también proporciona un efecto asistente, tal como un efecto de erradicación a base de la acción de los antibióticos a usarse en combinación. Los “otros ingredientes activos” y el compuesto (I) de la presente invención pueden mezclarse, prepararse como una composición farmacéutica simple [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación prolongada, etc.], de acuerdo con un método comúnmente conocido, y usarse en combinación, y también pueden prepararse como preparaciones separadas y administrarse al mismo paciente simultáneamente o en un intervalo de tiempo.

Además, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un mejorador de la motilidad gástrica, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico (por ejemplo, supresor de la relajación del esfínter esofágico inferior temporal, etc.), abridor del canal CIC-2 (mejorador de la secreción de jugo intestinal), un antagonista del receptor  $H_2$  de histamina, un antiácido, un sedante, un digestivo estomacal o un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID). Ejemplos del “mejorador de la motilidad gástrica” incluyen domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida, tegaserod y similares. Ejemplos de “un fármaco que actúa sobre un esfínter esofágico inferior” incluyen agonistas del receptor GABA-B, tales como baclofen, una forma ópticamente activa del mismo y similares; antagonistas del receptor de glutamina y similares. Ejemplos del “abridor de canal de CIC-2 (mejorador de la secreción de jugo intestinal)” incluyen lubiprostona y similares. Ejemplos del “antagonista del receptor  $H_2$  de histamina” incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina, nizatidina, lafutidina y similares. Ejemplos del “antiácido” incluyen bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio y similares. Ejemplos de los “sedantes” incluyen diazepam, clordiazepóxido y similares. Ejemplos del “digestivo estomacal” incluyen genciana, swertia japonica, diastasa y similares. Ejemplos del “fármaco anti-inflamatorio no esteroideo” incluyen aspirina, indometacina, ibuprofeno, ácido

mefenámico, diclofenaco, etodorac, piroxicam, celecoxib y similares.

Un mejorador de la motilidad gástrica, un fármaco que actúa sobre el esfínter esofágico inferior, un abridor del canal de CIC-2 (mejorador de la secreción de jugo intestinal), un antagonista del receptor H<sub>2</sub> de histamina, un  
5 antiácido, un sedante, un digestivo estomacal o un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo y el compuesto (I) de la presente invención pueden mezclarse, prepararse como una composición farmacéutica simple [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación prolongada, etc.] de acuerdo con un  
10 método conocido *per se* para el uso combinado, o también podrían prepararse como preparaciones separadas y administrarse al mismo paciente simultáneamente o de una manera escalonada.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con los siguientes fármacos.

15 (i) un inhibidor de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(ii) un agente de combinación antiácido oral, por ejemplo, Maalox, Aludrox y Gaviscon;

20 (iii) un protector de la mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabe sódico, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, cloropilina-cobre y plaunotol;

(iv) un agente antigástrico, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;

(v) antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, por ejemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron  
25 e indisetron;

(vi) agonista de 5-HT<sub>4</sub>, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtriprano;

(vii) un agente laxante, por ejemplo, Trifyba, Fybogel, Konsyl, Isogel, Regulan, Celevac y Normacol;

(viii) un agonista de GABA<sub>B</sub>, por ejemplo, baclofen y AZD-3355;

(ix) antagonista de GABA<sub>B</sub>, por ejemplo, GAS-360 y SGS-742;

(x) bloqueador del canal de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamil, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudil;

(xi) un antagonista de dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levolsulpirida;

(xii) antagonista de taquiquinina (NK), particularmente, un antagonista de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S);

(xiii) inhibidor de monóxido sintasa nítrico, por ejemplo, GW-274150, tilarginina, P54, disulfuro de guanidioetilo y nitroflurbiprofeno;

(xiv) antagonista del receptor 1 vaniloide, por ejemplo, AMG-517 y GW-705498;

(xv) agonista de grelina, por ejemplo, capromorelina y TZIP-101;

(xvi) estimulante de liberación de AchE, por ejemplo, Z-338 y KW-5092.

Los fármacos mencionados anteriormente (i)-(xvi) y el compuesto (I) de la presente invención, pueden mezclarse, prepararse como una composición farmacéutica simple [por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación prolongada, etc.] de acuerdo con un método conocido *per se* para el uso combinado, o también pueden prepararse como preparaciones separadas y administrarse al mismo paciente simultáneamente o de una manera escalonada.

## EJEMPLOS

La presente invención se explica en detalle en los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos Experimentales, los cuales no se construyen como limitantes.

5 En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, la "temperatura ambiente" en general significa aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, pero particularmente no se limita estrictamente. La relación de mezclado de líquidos muestra una relación volumétrica. A menos que se especifique lo contrario, "%" significa % en peso. El rendimiento está en % mol/mol. La

10 cromatografía de columna en gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 (0.063-0.200 nm) manufacturada por MERCK, Fuji Silysia Chemical Ltd. Chromatorex (nombre comercial) NH (descrita como cromatografía de columna en gel de sílice básica) o Purif-Pack manufacturada por MORITEX (descrito como cromatografía de columna en gel de sílice o cromatografía de columna en gel de

15 sílice básica). El punto de fusión resultante se midió usando un aparato de medición del punto de fusión de traza de Yanagimoto o un aparato de medición del punto de fusión de traza de Buechi (B-545), y se muestra sin enmienda. Para el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, se usó tetrametilsilano como el estándar interno, y se usaron para la medición un espectrómetro Varian Gemini-200 (200 MHz), Mercury-300

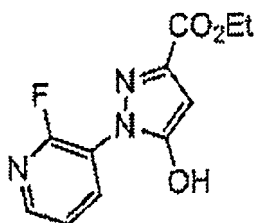
20 (300 MHz), los aparatos de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE AV300 (300 MHz) y JNM-AL400 (400 MHz) JEOL DATUM (JEOL DATUM LTD.). Las siguientes abreviaciones se usan para mostrar los resultados de la medición.

s: singlete, d: doblete, dd: doblete de doblete, ddd: triple doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuartete, dq: doblete cuartete, m: multiplete, br: ancho, brs: singlete ancho, J: constante de acoplamiento, Hz: Hertz.

25

### Ejemplo de Referencia 1

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

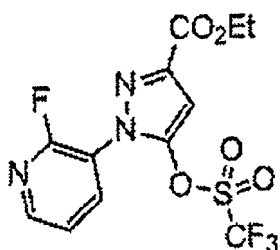


5 A una solución de 2-fluoro-3-hidrazinopiridina (30.0 g) en etanol (472 mL) se  
adicionaron carbonato de sodio (65.2 g) y but-2-indioato de dietilo (40.2 g).  
Después de someter a reflujo durante 18 horas, la mezcla se enfrió a temperatura  
ambiente, se trató con 2 mol/L de ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con  
acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró  
10 a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico, y el sólido obtenido  
se colectó por filtración y se secó a presión reducida, para dar el compuesto del  
título como un sólido amarillo (rendimiento 20.0 g, rendimiento 34%).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.94  
(1H, s), 7.57 (1H, ddd, J=7.6, 4.8, 1.2 Hz), 7.49 (1H, ddd, J=9.6, 7.6, 1.6 Hz), 8.39  
15 (1H, dt, J=4.8, 1.6 Hz), 12.3 (1H, brs).

### Ejemplo de Referencia 2

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



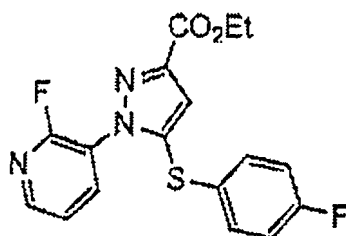
20 A una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato  
de etilo (2.0 g) en tetrahidrofurano  
(20 mL) se adicionaron trietilamina (966 mg) y N-  
25 fenilbis(trifluorometansulfonimida) (3.1 g). Después de agitar a temperatura  
ambiente durante 15 minutos, se adicionó agua a la mezcla de reacción, y la  
mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera  
saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo = 19:1→9:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento 2.1 g, rendimiento 70%).

$^1\text{H}$ -RMN  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.46 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.88 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 7.99-8.06 (1H, m), 8.40-8.43 (1H, m).

### Ejemplo de Referencia 3

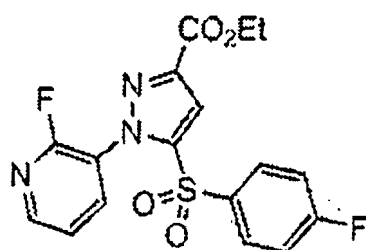
5-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (353 mg), 4-fluorobencentiol (130 mg) y carbonato de sodio (146 mg) en tolueno (5 mL) se desaireó suficientemente. Se adicionaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (8.4 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11 mg) y la mezcla se desaireó adicionalmente. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se adicionó acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexanoacetato de etilo = 19:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (rendimiento 203 mg).

### Ejemplo de Referencia 4

5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

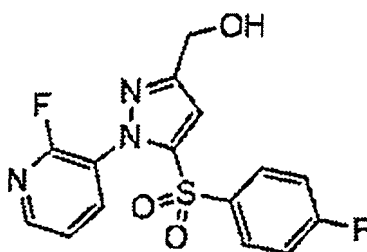


A una solución de 5-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo crudo (203 mg) en acetato de etilo (3 mL), se adicionó ácido 3cloroperbenzoico (596 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con solución de tiosulfato de sodio acuosa, saturada, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio acuosa, saturada y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 171 mg, rendimiento en 2 etapas 47%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, ddd,  $J=7.8, 4.9, 0.9$  Hz), 7.54-7.65 (3H, m), 7.93 (1H, ddd,  $J=9.2, 7.5, 1.9$  Hz), 8.41 (1H, dt,  $J=4.9, 1.5$  Hz).

### **Ejemplo de Referencia 5**

{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metanol



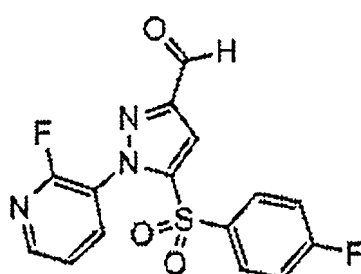
Una solución de 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (170 mg) en tetrahidrofurano (2.5 mL) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , y se adicionó gota a gota una solución de 1.5 mol/L (1.2 mL) de

hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio acuosa, saturada y salmuera saturada, se  
5 secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento 135 mg, rendimiento 89%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.77 (2H, s), 7.05-7.19 (3H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.52-7.63 (2H, m), 7.91 (1H, ddd,  $J=9.1, 7.6, 1.9$  Hz), 8.35-8.41 (1H, m), 1H no se  
10 detecta.

### Ejemplo de Referencia 6

5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1Hpirazol-3-carbaldehído

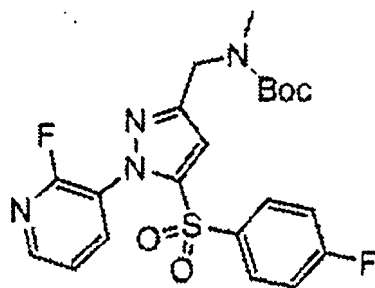


{5-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metanol (135 mg) se disolvió en tolueno (2 mL), se adicionó dióxido de  
20 manganeso (167 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 42 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=19:1→3:1) para dar el compuesto del título como un aceite  
25 incoloro (rendimiento 108 mg, rendimiento 80%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.11-7.21 (2H, m), 7.45 (1H, ddd,  $J=7.8, 4.9, 0.9$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.55-7.64 (2H, m), 7.98 (1H, ddd,  $J=9.1, 7.6, 1.9$  Hz), 8.45 (1H, dt,  $J=4.9, 1.5$  Hz), 10.00 (1H, s).

### **Ejemplo de Referencia 7**

({5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

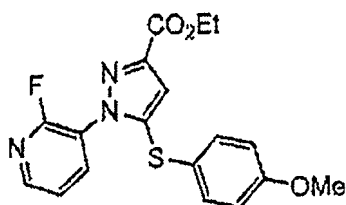


A una solución de 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído (108 mg) en metanol (2 mL) se adicionaron cloruro de metilamonio (23 mg), sulfato de magnesio anhidro (56 mg) y trietilamina (34 mg). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se adicionó borohidruro de sodio (14 mg) bajo enfriamiento con hielo. El solvente se evaporó a presión reducida, y al residuo se adicionaron agua y acetato de etilo, y luego bicarbonato de di-ter-butilo (101 mg). La mezcla de reacción se separó entre la capa orgánica y la capa acuosa, y la capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 132 mg, rendimiento 93%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 7.03 (1H, brs), 7.08-7.18 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=7.4, 5.2 Hz), 7.50-7.63 (2H, m), 7.85-7.97 (1H, m), 8.31-8.40 (1H, m).

### **Ejemplo de Referencia 8**

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfanil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



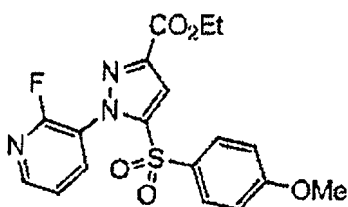
5

Una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (351 mg), 4-metoxibencentiol (141 mg) y carbonato de sodio (146 mg) en tolueno (5 mL) se desaireó suficientemente, se adicionaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (17 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (21 mg), y la mezcla se des-aireó adicionalmente. Bajo una atmósfera de argón a 110°C, la mezcla se agitó durante 13 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto de título como un aceite amarillo crudo.

### Ejemplo de Referencia 9

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

20



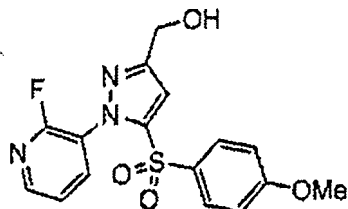
De acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 4 y usando 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfanil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo crudo en lugar de 5-[(4-fluorofenil)sulfanil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo crudo, el compuesto se sintetizó (rendimiento en 2 etapas 46%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=7.6, 4.8$  Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.53 (1H,

s), 7.86-8.00 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=5.0 Hz).

### **Ejemplo de Referencia 10**

{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1Hpirazol-3-il}metanol

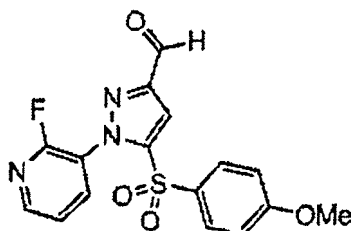


De acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 y usando 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en lugar de 5-[(4fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3carboxilato de etilo, se sintetizó el compuesto (rendimiento 97%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97-2.05 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.76 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.36 (1H, ddd, J=7.7, 5.0, 1.1 Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.91 (1H, ddd, J=9.2, 7.6, 1.9 Hz), 8.35 (1H, dt, J=4.8, 1.4 Hz).

### **Ejemplo de Referencia 11**

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1Hpirazol-3-carbaldehído

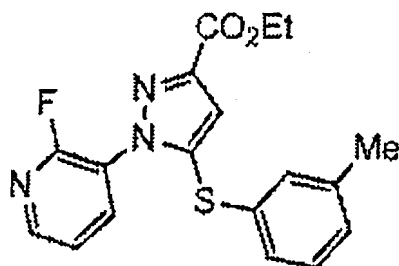


De acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 6 y usando {1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}metanol en lugar de {5-[(4fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3il}metanol, se sintetizó el compuesto (rendimiento 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.87 (3H, s), 6.86-6.95 (2H, m), 7.39-7.53 (4H, m), 7.94-8.05 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=5.0Hz), 9.99 (1H, s).

### **Ejemplo de Referencia 12**

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfanil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



5

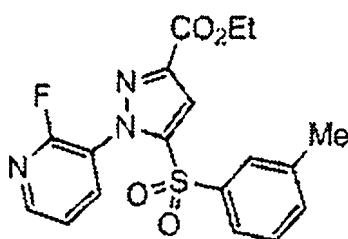
Una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (575 mg), 3-metilbencentiol (224 mg) y carbonato de sodio (238 mg) en tolueno (7.5 mL) se desaireó suficientemente, se adicionaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (41 mg) y 4,5bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52 mg), y la mezcla se desaireó adicionalmente. Bajo una atmósfera de argón a 130°C, la mezcla se agitó durante 28 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice básica. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (rendimiento 334 mg).

15

### **Ejemplo de Referencia 13**

1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

20



25

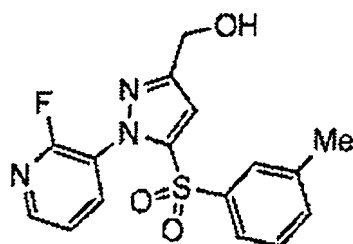
A una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo crudo (334 mg) en acetato de etilo (7.5 mL) se adicionó el ácido 3-cloroperbenzoico (1.59 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se trató con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato

de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 384 mg, 2 etapas de  
5 rendimiento 62%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.35 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.32-7.41 (3H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.92 (1H, ddd,  $J=9.1, 7.6, 1.9$  Hz), 8.39 (1H, dt,  $J=4.6, 1.5$  Hz).

#### **Ejemplo de Referencia 14**

10 {1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1Hpirazol-3-il}metanol



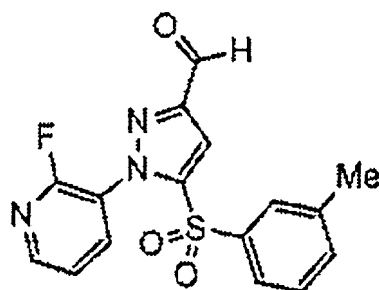
15

Una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (384 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota 1.5 mol/L de solución (2.6 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora  
20 a  $0^\circ\text{C}$ , se trató con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 320 mg, rendimiento 94%).

25  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00 (1H, brs), 2.34 (3H, s), 4.77 (2H, d,  $J=4.2$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.91 (1H, ddd,  $J=9.2, 7.5, 1.9$  Hz), 8.35 (1H, dt,  $J=4.9, 1.5$  Hz).

#### **Ejemplo de Referencia 15**

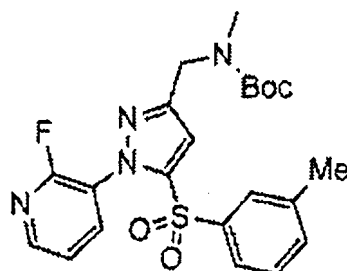
1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carbaldehído



{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}metanol (320 mg) se disolvió en tolueno (5 mL), se adicionó dióxido de manganeso (802 mg) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 266 mg, rendimiento 83%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.35 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.32-7.39 (2H, m), 7.39-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.98 (1H, ddd, J=9.1, 7.6, 1.9 Hz), 8.43 (1H, dt, J=4.9, 1.5 Hz), 10.00 (1H, s).

#### **Ejemplo de Referencia 16**

((1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il)metil)metilcarbamato de ter-butilo



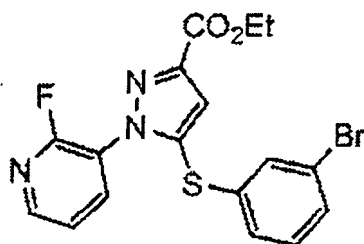
A una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carbaldehído (265 mg) en metanol (4 mL) se adicionaron cloruro de metilamonio (57 mg), sulfato de magnesio anhidro (139 mg) y trietilamina (85 mg). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se adicionó borohidruro de sodio (35 mg) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se adicionaron agua y acetato de etilo, y luego bicarbonato de di-ter-butilo (251 mg). La mezcla de reacción se separó entre la capa orgánica y la capa acuosa, y la capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 302 mg, rendimiento 85%).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.90 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 7.03 (1H, brs), 7.22-7.48 (5H, m), 7.85-7.97 (1H, m), 8.34 (1H, dt,  $J=3.3, 1.6$  Hz).

### Ejemplo de Referencia 17

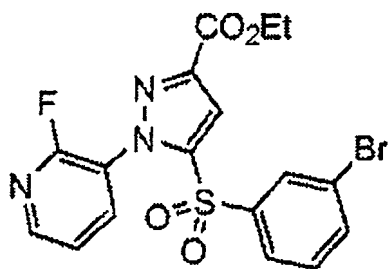
5-[(3-bromofenil)sulfanil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1Hpirazol-3-carboxilato de etilo



Una solución de 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[[trifluorometil)sulfonyl]oxy]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (767 mg), 3-bromobencentiol (567 mg) y carbonato de sodio (424 mg) en tolueno (10 mL) se desaireó suficientemente, se adicionaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg) y 4,5bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (116 mg), y la mezcla se desaireó adicionalmente. Bajo una atmósfera de argón a 110°C, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice básica. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo crudo (rendimiento 869 mg).

**Ejemplo de Referencia 18**

5-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

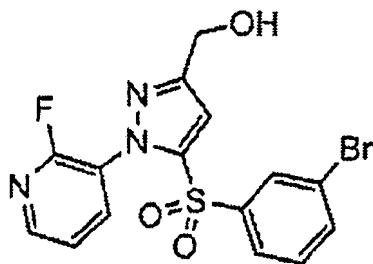


A una solución de 5-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo crudo (869 mg) en acetato de etilo (10 mL) se adicionó el ácido 3-cloroperbenzoico (2.73 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se trató con solución de tiosulfato de sodio acuoso, saturado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=19:1→4:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 410 mg, rendimiento de 2 etapas 45%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.31-7.46 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.60 (1H, t, J=1.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, dq, J=8.0, 1.0 Hz), 7.90 (1H, ddd, J=9.1, 7.6, 1.9 Hz), 8.43 (1H, dt, J=4.7, 1.6 Hz).

**Ejemplo de Referencia 19**

{5-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metanol



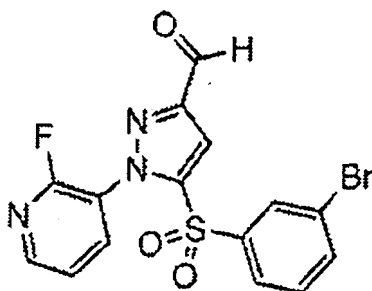
Una solución de 5-[(3-bromofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (467 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a -78°C, y se

adicionó gota a gota una solución 1.5 mol/L (2.7 mL) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, se trató con 1 mol/L de ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento 371 mg, rendimiento 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.19 (1H, brs), 4.77 (2H, brs), 7.19 (1H, s), 7.29-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, dq, J=8.0, 1.0 Hz), 7.60 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.69-7.79 (1H, m), 7.88 (1H, ddd, J=9.1, 7.6, 1.9 Hz), 8.39 (1H, dt, J=4.7, 1.6 Hz).

### **Ejemplo de Referencia 20**

5-[(3-bromofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído

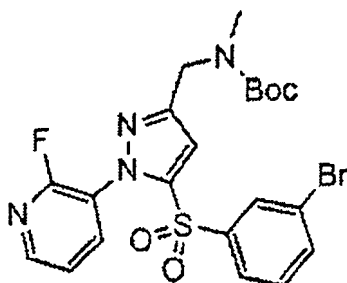


{5-[(3-bromofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metanol (371 mg) se disolvió en tolueno (5 mL), se adicionó dióxido de manganeso (626 mg) y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=19:1→3:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 280 mg, rendimiento 76%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.32-7.42 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, dt, J=7.9, 1.3 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.78 (1H, dq, J=7.9, 1.0 Hz), 7.96 (1H, ddd, J=9.1, 7.6, 2.1 Hz), 8.47 (1H, dt, J=4.9, 1.5 Hz), 10.01 (1H, s).

### **Ejemplo de Referencia 21**

((5-[(3-bromofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo

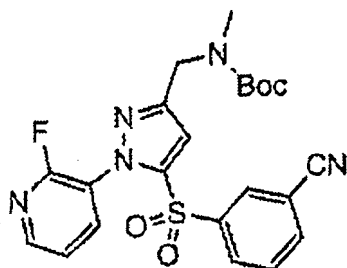


A una solución de 5-[(3-bromofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído (270 mg) en metanol (3.5 mL) se adicionaron cloruro de metilamonio (49 mg), sulfato de magnesio anhidro (119 mg) y trietilamina (73 mg). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se adicionó borohidruro de sodio (37 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mixture se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se adicionaron agua y acetato de etilo, y luego bicarbonato de di-ter-butilo (215 mg). La mezcla de reacción se separó en la capa orgánica y la capa acuosa, y la capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 315 mg, rendimiento 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.30-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.74 (1H, dq, J=8.2, 0.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J=9.2, 7.5, 1.9 Hz), 8.38 (1H, dt, J=4.9, 1.5 Hz).

### **Ejemplo de Referencia 22**

((5-[(3-cianofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo



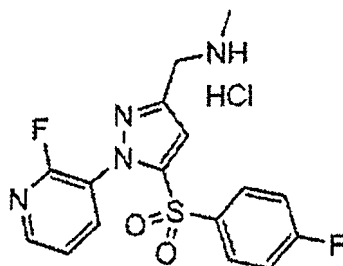
5

Una solución de ({5-[(3-bromofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (315 mg) y cianuro de zinc (107 mg) en dimetilformamida (3 mL) se desaireó suficientemente, se adicionó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (138 mg), y la mezcla se desaireó  
 10 adicionalmente. Después de agitar bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=9:1→2:1) para dar el compuesto del título  
 15 como un aceite amarillo (rendimiento 247 mg, rendimiento 87%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 2.91 (3H, brs), 4.47 (2H, brs), 7.13 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, J=7.9, 4.9 Hz), 7.57-7.67 (1H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.41 (1H, dt, J=4.9, 1.3 Hz).

### Ejemplo 1

20 Clorhidrato de 1-{5-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



25

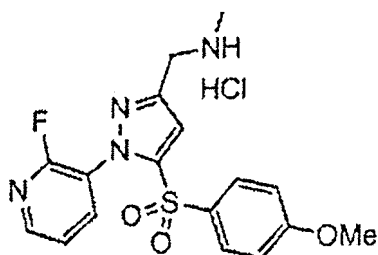
{5-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (132 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL), y se adicionó 4 mol/L de solución de cloruro ácido-acetato de etilo (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla

de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de un solvente mezclado de etanol y acetato de etilo, para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento 83 mg, rendimiento 73%). Punto de fusión 211-214°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.59 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.41-7.51 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 8.11 (1H, ddd, J=9.5, 7.8, 1.9 Hz), 8.51 (1H, dt, J=4.9, 1.5 Hz), 9.24 (2H, brs).

### Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

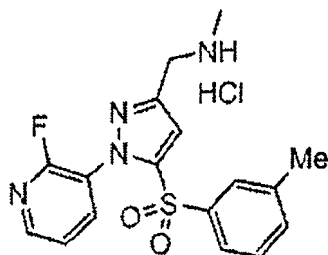


Usando un método similar al del Ejemplo de Referencia 7, 1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carbaldehído se sometió a aminación reductiva, y el compuesto se sintetizó usando 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo. Punto de fusión 222-225°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.58 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 5.0 Hz), 8.07 (1H, ddd, J=9.6, 7.7, 1.9 Hz), 8.44-8.58 (1H, m), 9.27 (2H, brs).

### Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



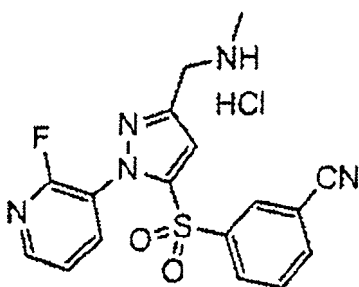
{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-

il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (302 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y se adicionaron 2-propanol (1 mL) y 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se  
 5 recristalizó a partir de etanol, para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento 216 mg, rendimiento 83%). Punto de fusión 202-205°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.32 (3H, s), 2.59 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.34-7.41 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.54-7.67 (2H, m), 8.09 (1H, ddd, J=9.5, 7.8, 1.9Hz), 8.51 (1H, dt, J=4.9, 1.5 Hz), 9.24 (2H, brs).

#### 10 Ejemplo 4

Clorhidrato de 3-({1-(2-fluoropiridin-3-il)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-il}sulfonil)benzonitrilo



{5-[(3-cianofenil)sulfonil]-1-(2-

fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de ter-butilo (247 mg) se  
 20 disolvió en acetato de etilo (2 mL) y 2-propanol (1 mL), y se adicionó una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de un solvente mezclado de etanol y agua, para dar el compuesto del título como cristales incoloros  
 25 (rendimiento 184 mg, rendimiento 86%). Punto de fusión 237-240°C.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.60 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.58-7.67 (2H, m), 7.79-7.88 (1H, m), 7.88-7.96 (1H, m), 8.04 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.14 (1H, ddd, J=9.6, 7.7, 2.1 Hz), 8.28 (1H, dt, J=7.6, 1.3 Hz), 8.47-8.58 (1H, m), 9.25 (2H, brs).

### Ejemplo Experimental 1

Prueba de actividad inhibidora de potasio protónico-adenosina trifosfatasa ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa)

De acuerdo con el método de Wallmark et al. [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)], una fracción microsómica de mucosa gástrica se preparó del estómago del cerdo. Primero, se retiró el estómago, se lavó con agua de la llave y se sumergió en 3 mol/L de cloruro de sodio, y la superficie de la mucosa se limpió con una toalla de papel. Se retiró la mucosa gástrica, se desmenuzó y se homogeneizó en una solución de sucrosa 0.25 mol/L (pH 6.8) que contiene 1 mmol/L de EDTA y 10 mmol/L del ácido tris-clorhídrico, usando polytron (Kinematica). El homogeneizado obtenido se centrifugó a 20,000xg durante 30 minutos y el sobrenadante se centrifugó a 100,000xg durante 90 minutos. El precipitado se suspendió en 0.25 mol/L de solución de sucrosa, la suspensión se superimpuso en una solución de sucrosa 0.25 mol/L que contiene Ficoll al 7.5%, y se centrifugó a 100,000xg durante 5 horas. Se recuperó la fracción que contiene la interfase entre ambas capas, y se lavó centrífugamente con 0.25 mol/L de solución de sucrosa.

La fracción microsómica obtenida se usó como preparaciones de potasio protónico-adenosina trifosfatasa.

A 50 mmol/L de amortiguador HEPES-Tris (5 mmol/L de cloruro de magnesio, 10 mmol/L de cloruro de potasio, 10  $\mu$ mol/L de valinomicina, pH=6.5, 40  $\mu$ L) que contiene 2.5  $\mu$ g/mL de preparación enzimática con base en la concentración de proteína, se adicionó un compuesto de prueba (5  $\mu$ L) disuelto en solución de sulfóxido de dimetilo al 10%, y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 minutos. Se adicionó una solución salina de tris de adenosina trifosfato 2 mmol/L (amortiguador 50 mmol/L de HEPES-tris (5 mmol/L de cloruro de magnesio, pH 6.5), 5  $\mu$ L) se adicionó para iniciar una reacción enzimática. La reacción enzimática se realizó a 37°C durante 20 minutos, y luego se agregó para detener la reacción una solución fresca de malaquita (una mezcla de sulfato de de

malaquita fresca al 0.12% (2.5 mol/L), molibdato de amonio al 7.5% y Tween 20 al 11%, a una relación de 100:25:2, 15 µL). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos, y el producto de reacción resultante de fósforo inorgánico y la malaquita fresca se midió por cuantificación colorimétrica a una longitud de onda de 610 nm. Además, también se midió de la misma manera, la cantidad de ácido fosfórico inorgánico en una solución de reacción libre de cloruro de potasio, y el valor se extrajo de éste en presencia de cloruro de potasio, por lo que se midió la actividad de potasio protónico-adenosina trifosfatasa. La velocidad de inhibición (%) se determinó del valor de la actividad del control y la de cada concentración del compuesto de prueba, y se determinó 50% de la concentración de inhibición (IC<sub>50</sub>) a potasio protónico-adenosina trifosfatasa. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

### **Ejemplo Experimental 2**

Se calculó el valor de pKa usando Physchem Batch (versión 10) de Advanced Chemistry Development, Inc. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

### **Ejemplo Experimental 3**

#### **Prueba de contenido de ATP**

La línea celular de carcinoma hepático hepatocelular de humano HepG2 (ATCC No. HB-8065) se mantuvo y se subcultivó a 5% de CO<sub>2</sub>, 37°C en un medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contiene 10% de suero fetal de bovino (FBS; TRACE SCIENTIFIC LTD.), 1 mmol/L de piruvato de sodio (Invitrogen), 2 mmol/L de L-glutamina (Invitrogen), 50 IU/mL de penicilina (Invitrogen), 50 µg/mL de estreptomicina (Invitrogen). El reactivo de prueba se preparó a 10 mM con DMSO, y se diluyó con medio DMEM que contiene FBS al 0.5%, 1 mmol/L de piruvato de sodio, 2 mmol/L de L-glutamina, 50 IU/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomicina a la concentración final de DMSO de 0.1%. HepG2 (2x10<sup>4</sup> células/pozo) se cultivó en una placa blanca de 96 pozos (Costar) junto con el reactivo de prueba a 5% de CO<sub>2</sub>, 37°C. Después de cultivar durante un día, se midió el contenido de ATP intracelular con ATPLite™ (PerkinElmer Life

Sciences). Los resultados se muestran en la Tabla 1 como un valor relativo (%) al control (libre de compuesto) a 100  $\mu$ m ( $n \geq 3$ , media  $\pm$  SD).

#### **Ejemplo Experimental 4**

##### **Prueba de actividad de Caspasa-3/7**

5 Las células se cultivaron durante un día de acuerdo con un método similar al método del Ejemplo Experimental 3, y se midió la actividad de caspasa-3/7 intracelular por la prueba Caspase-Glo 3/7 (promega). Los resultados se muestran en la Tabla 1 como la actividad relativa (%) de cada reactivo de prueba, cuando el valor máximo de caspasa-3/7 en la exposición a estaurosporina como 100% y la actividad sin la adición del reactivo de prueba como 0% ( $n \geq 3$ , media  $\pm$  SD).

#### **Ejemplo Experimental 5**

##### **Prueba de supresión de la secreción de ácido estimulada por histamina usando ratas anestesiadas**

15 Jc1 de 7 semanas de edad: Ratas SD macho se sometieron a ayuno durante aproximadamente 24 horas y se usaron para el experimento. Bajo anestesia con uretano (1.2 g/kg, i.p.), el abdomen se cortó a lo largo de la línea espinal media y se ligó el anillo pilórico. El compuesto de prueba (1 mg/kg) se administró intravenosamente, se suturó la incisión abdominal y se administró subcutáneamente diclorhidrato de histamina (30 mg/kg/10 mL, disuelto en solución salina fisiológica. Después de 3 horas de la administración de histamina, las ratas se asesinaron con dióxido de carbono gaseoso. El estómago se aisló y se colectó el fluido gástrico acumulado. La cantidad de fluido gástrico se midió y el nivel de ácido se midió usando un aparato de titulación ácida COM-555 (HIRANUMA SANGYO Co., Ltd.), y el producto del mismo se tomó como el nivel de secreción de ácido. El velocidad de supresión de la secreción de ácido del compuesto de prueba se determinó de la comparación con el control. Los resultados se muestran

en la Tabla 1.

Tabla 1

| Ej. No. | Actividad inhibidora de H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasa (IC <sub>50</sub> , nM) | Valor de pKa (calculado) | Contenido de ATP (% , 100 μM) | Actividad de caspasa-3/7 (% , 100 μM) | Velocidad de inhibición de la secreción de ácido (% , 1 mg/kg, administración intravenosa, rata) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 120                                                                                    | 7.46                     | 95.9                          | 0.1                                   | 98                                                                                               |
| 2       | 350                                                                                    | 7.52                     | -                             | -                                     | 82                                                                                               |
| 3       | 88                                                                                     | 7.50                     | 90.1                          | -0.2                                  | 95                                                                                               |
| 4       | 230                                                                                    | 7.40                     | 98.5                          | 1.0                                   | 99                                                                                               |

De los resultados de la Tabla 1, es claro que el compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad inhibidora de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa superior y un valor de PKa inferior, y muestra una citotoxicidad extremadamente baja incluso a altas concentraciones. Además, se confirmó una fuerte acción supresora de la secreción de ácido mediante la administración intravenosa a ratas.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto (I) de la presente invención muestra un efecto inhibidor de la bomba de protones superior. Los inhibidores de la bomba de protones convencionales, tales como omeprazol, lansoprazol y similares, se convierten a las formas activas en un ambiente ácido de las células parietales estomacales y forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, e inhiben irreversiblemente la actividad enzimática. Por el contrario, el compuesto (I) inhibe la actividad de la bomba de protones (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa) de una manera inhibidora reversible y K<sup>+</sup> competitiva, y suprime consecuentemente la secreción de ácido. Por lo tanto, a menudo se llama un bloqueador de ácido competitivo de potasio (p-CAB), o un antagonista de la bomba de ácido (APA). El compuesto (I) exhibe rápidamente la acción, muestra una eficacia máxima de la administración inicial y muestra menos influencia por polimorfismo genético (menos variación entre pacientes). Además, dado que tiene los sustituyentes R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la posición m y la posición p del grupo fenilo, respectivamente, puede mejorar adicionalmente

la farmacocinética y puede impartir simultáneamente una acción farmacológica más fuerte y una menor acción citotóxica, comparado con los compuestos convencionales que tienen una acción inhibidora de la bomba de protones. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente clínicamente útil para la

5 profilaxis o tratamiento de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, úlcera causada por un fármaco anti-inflamatorio no esteroide, úlcera debido a estrés post-operativo, etc.), síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia

10 funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal o hiperacidez; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo; y similares. Dado que el compuesto (I) muestra una baja toxicidad y es superior en la solubilidad en agua, la cinética *in vivo* y la expresión de la eficacia, es útil como una composición farmacéutica.

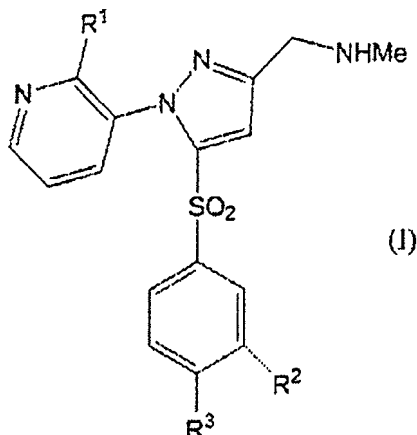
15 Dado que el compuesto (I) es estable, aun bajo condiciones ácidas, puede administrarse oralmente como un comprimido convencional y similares, sin formularse en una preparación recubierta entérica. Esto tiene una consecuencia ventajosa en que la preparación (comprimido y similares) puede hacerse más pequeña, y puede ingerirse fácilmente por los pacientes que tienen dificultad para

20 digerir, particularmente, los ancianos y niños. Además, dado que está libre de un efecto de liberación prolongada proporcionado por las preparaciones recubiertas entéricas, es rápido el inicio de la acción inhibidora sobre la secreción de ácido gástrico, y los síntomas, tales como dolor y similares, pueden aliviarse rápidamente.

25 Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2009-077078 presentada en Japón, los contenidos de la cual se incorporan en la presente en su totalidad.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I)



caracterizado porque  $R^1$  es un sustituyente,  $R^2$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (iii) un grupo ciano,  $R^3$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (v) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, uno de  $R^2$  y  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^1$  es un sustituyente que consiste de 1-7 átomos, excepto un átomo de hidrógeno o una sal del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^1$  es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o una sal del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o un grupo ciano o una sal del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$

o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo.

6. El compuesto caracterizado porque es: 1-{5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1-(2-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo.

7. El compuesto caracterizado porque es: 1-{1-(2-fluorofenil-3-il)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo.

8. El compuesto caracterizado porque es: 1-{1-(2-fluoropiridin-3-il)-5-[(3-metilfenil)sulfonil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina o una sal del mismo.

9. El compuesto caracterizado porque es: 3-({1-(2-fluoropiridin-3-il)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-il}sulfonil)benzonitrilo o una sal del mismo.

10. Profármaco caracterizado porque es del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo.

11. Medicamento, caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo.

12. El medicamento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque es un inhibidor de la secreción de ácido.

13. El medicamento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque es un bloqueador ácido competitivo de potasio.

14. El medicamento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

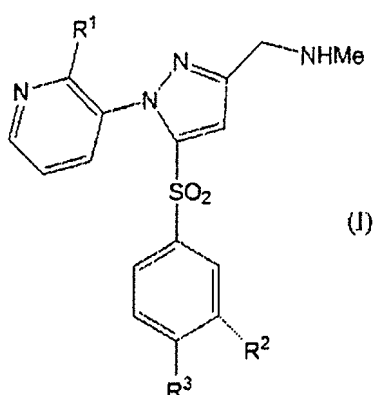
15. Método, caracterizado porque es para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago

de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un método para suprimir la hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo o un profármaco del mismo, a un mamífero.

**16.** Uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo o un profármaco del mismo, para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico sintomático (GERD sintomático), esófago de Barrett, Dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT estomacal, úlcera causada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides o hiperacidez o úlcera debido a estrés post-operativo; o un supresor de hemorragia gastrointestinal superior debido a úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una excelente acción supresora de la secreción de un ácido, y que exhibe una actividad anti-tumoral y otras. Se describe específicamente, un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde R<sup>1</sup> es un sustituyente, R<sup>2</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (iii) un grupo ciano, R<sup>3</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o (v) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, y uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, y el otro es un sustituyente diferente de un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

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**

FE

C

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  
08085

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 parágrafo 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, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious 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

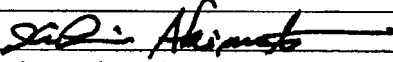
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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



Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



## 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

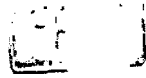
9. Seal/stamp:



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

囑託人 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





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



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

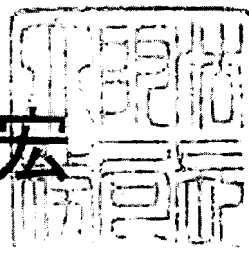
平成 16 年 登簿 第 334 号

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



# 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 WACOTAC

RELACIONES  
FRIGERES

*M. R. R.*

085749

*07.11.00*  
FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

AV. 51 A 5041  
RESPONSABILIDAD DEL TITULAR

2005 FEB -11 A 2 37

*0003*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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]*  
Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US\$23.00

**RAFAEL RICARDO OROZCO**  
Segundo Secretario

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 LIMITED** 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

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

**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, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

10 FEB - 8 P 2:39

*ucc*  
DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
AGRICULTURA

313391

*Diego Vargas*  
FIRMA APELE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMANDO EN JEFE FUERZA ARMADA NACIONAL

*Diego Vargas*  
*00890*

56 FEB 2005



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 la cual 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

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

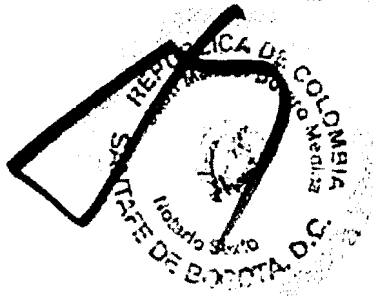
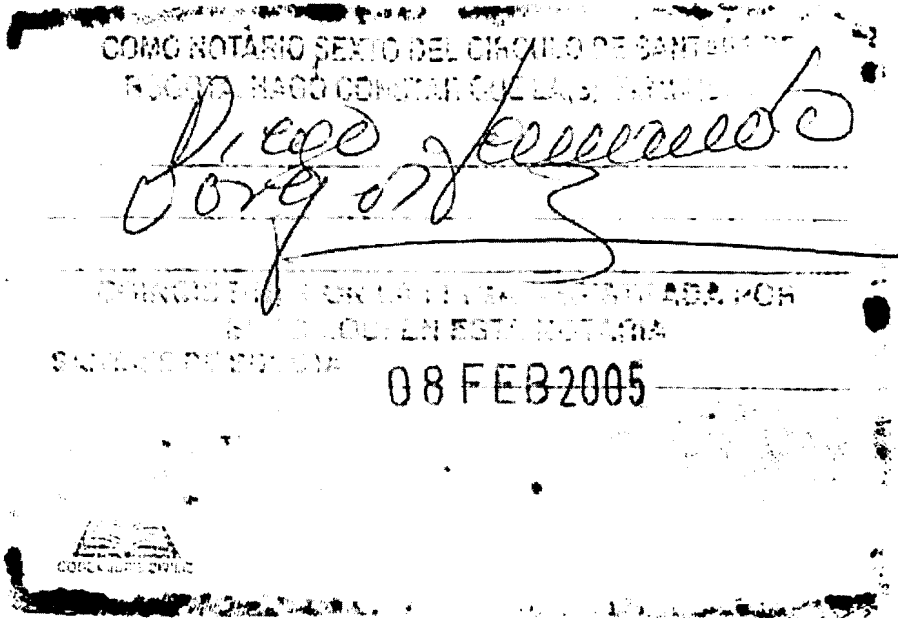
313395

*Diego Caceres*  
COPARTIDA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 FEB 08 12:40

*WCS*  
OFICINA DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.



**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,

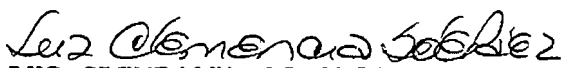


EMILIO FERRERO

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 mí AMPARO QUINTERO ARTURO,  
 NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE  
 BOGOTÁ, D.C.  
 Compareció(eron) *Emilio Buitrago*  
*Williamson Luz Clemente*  
*Soarez de Paez*  
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.  
 438019 TP 31929  
 354563 TP 23568  
 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.

*Guilleri Femenia*  
*Luz Clemente Soarez de Paez*



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0039931

Bogotá D.C., Abril 29 de 2013 - 11:27:50

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 | 196871861 | 29/04/2013 | 6.700.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                     | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE | 450.000.00    | 450.000.00   |
|                           |                                                              |               | \$450.000.00 |

SON: \*\*CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-144548- -00009-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-110724- -00000-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

Ido-14656-841-1145

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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 29 de 2013 - 11:27:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0038430

Bogotá D.C., Abril 24 de 2013 - 12:12:29

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR.PAGO    |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35784  | 16/04/2013 |            | 175.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35856  | 16/04/2013 |            | 5.000.00   |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| 6 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 30.000.00    | 180.000.00   |
|                           |                                                                 |              | \$180.000.00 |

SON: \*\*CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-144548- -00009-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-110724- -00000-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

colo 14656-841-114-5

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 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 24 de 2013 - 12:12:29



No. 11-144548-00009-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐  
☐  
☐  
☐  
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona

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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-110724-00000-0000

Fecha: 2013-05-02 16:25:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

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 ☐