



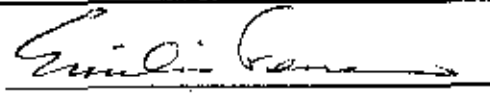
No. 07-135405-00005-0000

Fecha: 2008-12-23 17:07:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 52

ión

FORMULARIO UNICO DE C

MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón Domicilio: Osaka, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camvp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>07,135.405</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nueva memoria descriptiva en la cual se han corregido errores tipográficos en las páginas 2, 3, 7, 35, 36 y 37. _____ _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>08-95,209</u> Fecha: <u>09 de diciembre de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

TABLETA QUE CONTIENE UN INGREDIENTE DIFÍCILMENTE SOLUBLECAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una tableta, particularmente una tableta que contiene un ingrediente
5 activo difícilmente soluble.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En una tableta que contiene un ingrediente activo difícilmente soluble, surge una variación en el comportamiento de la disolución de un ingrediente activo en
10 algunos casos. Ya que esta variación está asociada con una variación en la absorción del ingrediente activo, el rango de la variación que alcanza un cierto nivel o más puede dar como resultado una variación en la eficiencia de un medicamento también. Además, aún cuando no existe un problema sustancial,
15 es más deseable que no exista ninguna variación en la calidad de los productos, si esto es posible. Esto no está limitado a un medicamento, sino también es cierto en todos los productos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**20 Problemas a ser resueltos por la invención**

Los presentes inventores intensivamente estudiaron y, como resultado, encontraron que una viscosidad de un aglutinante generalmente utilizado en una tableta está asociado con una variación en el comportamiento de disolución
25 de un ingrediente activo, que además estudiaron, que da como resultado la finalización de la presente invención.

Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona:

[1] una tableta que contiene de aproximadamente 3
30 a aproximadamente 50% en peso (p/p) de un ingrediente activo difícilmente soluble con base en una tableta completa,

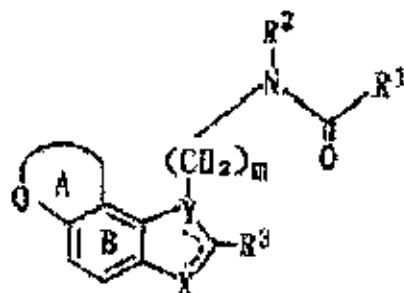
108
34
186

estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa·s,

[2] la tableta de acuerdo con [1], en donde la solubilidad del ingrediente activo difícilmente soluble en agua es de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1 g/l,

[3] la tableta de acuerdo con [1] en donde el ingrediente activo difícilmente soluble es un compuesto difícilmente soluble representado por la fórmula:

10



[en donde R^1 representa un grupo hidrocarbónico
15 opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino
opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo
heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa un
20 átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente que
tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente
que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 , NR^4 , O o S (R^4
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente), Y representa C, CH
25 o N (siempre que cuando X represente CH_2 , Y sea C o CH), ...
representa un enlace individual o un enlace doble, el anillo
A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que
contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un
sustituyente, el anillo B representa un anillo de benceno
30 opcionalmente que tiene un sustituyente, y m representa un
número entero de 1 a 4]

35
187
X

o una sal del mismo,

[4] la tableta de acuerdo con [1], en donde el ingrediente activo difícilmente soluble es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

5 [5] un método para regular la variación en la disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble en una tableta que comprende la formulación de hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de 1 a 4 mPa·s en la tableta,

10 [6] el método de acuerdo con [5], en donde un factor de similitud entre las preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados representados por la siguiente ecuación es de 50 a 100:

15
$$f2=50 \log\left\{\left[1+\left(1/n\right) \sum_{t=1}^n \left(A_t-B_t\right)^2\right]^{-0.5} \times 100\right\}$$

en donde A_t y B_t son los grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de
20 comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en los cuales se compara el grado de disolución promedio y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos
25 lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

los puntos en el tiempo de comparación de disolución se establecen como sigue:

(1) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de
30 prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio de 85% o más de un

ingrediente activo dócilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más, pero en un tiempo de prueba definido:

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente 85%,

(3) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución se logra en aproximadamente 85% de un grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba definido,

[7] una tableta que comprende un ingrediente activo difícilmente soluble, estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa·s, y en donde la variación en la disolución del ingrediente activo difícilmente soluble se regula,

[8] la tableta de acuerdo con [1] en donde un factor de similitud representado por la siguiente ecuación es de 50 a 100:

$$f2=50 \log\{[1+(1/n) \sum_{t=1}^n (At-Bt)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

en donde At y Bt son grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en donde el grado de disolución promedio se compara, y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

el punto en el tiempo de comparación de disolución se establece como sigue:

(1) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo es difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más pero en un tiempo de prueba definido:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta , en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente el 85%,

(3) cuando el promedio de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución se logra en aproximadamente 85% de un grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba definido.

25 Efecto de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una tableta que muestra una variación regulada en la disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

30 La Figura 1 es una gráfica que muestra el comportamiento de la disolución de una preparación del

58
140
~~10~~

Ejemplo Comparativo.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el comportamiento de la disolución de una preparación del Ejemplo.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

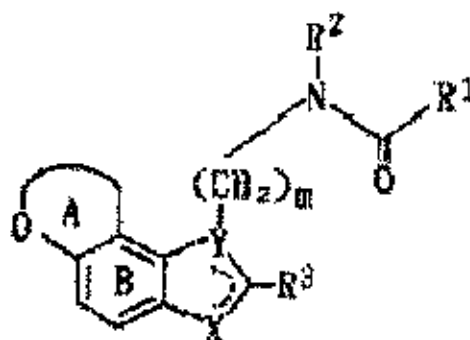
En la presente invención, el término "difícilmente soluble" significa que un ingrediente activo es difícilmente soluble en un solvente acuoso tal como un fluido corporal y similar. Cuando el ingrediente activo no es difícilmente soluble, originalmente, una variación en el comportamiento de la disolución del ingrediente activo es extremadamente pequeña. Por consiguiente, la presente invención preferiblemente se aplica a un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente descripción, "difícilmente soluble" específicamente significa que la solubilidad en agua a 20°C es de aproximadamente 1 g/l o menor. La presente invención se aplica más preferente al ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua (20°C) de aproximadamente 0.7 g/l o menos, y aún más preferiblemente 0.5 g/l o menos. Un límite superior de un grado de solubilidad difícil (es decir, límite inferior de la solubilidad) no está particularmente limitado, pero la presente invención usualmente se aplica al ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua (20°C) de aproximadamente 0.005 g/l o más.

20

25

El ingrediente activo difícilmente soluble de la presente es un compuesto difícilmente soluble representado por la fórmula (I):

30



[en donde R^1 representa un grupo hidrocarburo
5 opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino
opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo
heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa un
10 átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente que
tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente
que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 , NR^4 , O o S (R^4
representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo
opcionalmente que tiene un sustituyente), Y representa C, CH
15 o N, ... representa un enlace individual o un enlace doble, un
anillo A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que
contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un
sustituyente, un anillo B representa un anillo de benceno
opcionalmente que tiene un sustituyente, y m representa un
20 número entero de 1 a 4]

o una sal del mismo (a continuación, simplemente
referido como un compuesto de la fórmula (I) en algunos
casos). Cuando X representa CH_2 , Y es preferiblemente C o CH.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" de un término
25 "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente"
como se utiliza en la presente incluye un grupo hidrocarburo
alifático, un grupo hidrocarburo saturado monocíclico y un
grupo hidrocarburo aromático, que preferiblemente tienen de 1
a 16 átomos de carbono. Específicamente, por ejemplo, se
30 utiliza un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo
alquinilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo. Como

192
#41

- "grupo alquilo", se utiliza generalmente, por ejemplo, un grupo alquilo inferior es preferible, y por ejemplo un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, pentilo y hexilo.
- 5 Como el "grupo alquenilo", es preferible, por ejemplo, un grupo alquenilo inferior, y, generalmente se utiliza, por ejemplo, un grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinil, 1-propenil, alilo, isopropenilo, butenilo e isobutenilo. Como el "grupo alquinilo", es preferible, por ejemplo, un grupo
- 10 alquinilo inferior, y, generalmente se utiliza, por ejemplo, un grupo alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo, propargilo y 1-propinilo. Como el "grupo cicloalquilo", es preferible por ejemplo, un grupo cicloalquilo inferior, y, generalmente se utiliza por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como
- 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Como el "grupo arilo", es preferible por ejemplo grupo arilo de C_6
- 14 tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo y 2-antrilo, por ejemplo, generalmente se utiliza un grupo fenilo.
- 20 Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente", se utiliza por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo
- 25 alquilo inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado tal como metilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo,
- 30 isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-

trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo), un grupo alcoxí inferior (por ejemplo, un grupo alcoxí de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi y hexiloxi), un grupo amino, un grupo

5 monoalquilamino inferior (por ejemplo, grupo monoalquilamino de C_{1-6} tal como metilamino y etilamina), un grupo dialquilamino inferior (por ejemplo, un grupo dialquilamino de C_{1-6} tal como dimetilamino y dietilamino), un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo

10 alquil de C_{1-6} -carbonilo tal como acetilo y propionilo), un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, grupo alcoxí de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y butoxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo monoalquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo

15 mono-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como metilcarbamoilo y etilcarbamonilo), un grupo di-alquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo di-alquil de C_{1-6} -carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo y dietilcarbamoilo), un grupo arilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo aril de C_{6-10} -carbamoilo

20 tal como fenilcarbamoilo y naftilcarbamoilo), un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo y naftilo), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C_{6-10} tal como feniloxi y naftiloxi), un grupo alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo

25 alquil de C_{1-6} -carbonilamino opcionalmente halogenado tal como acetilamino y trifluoroacetilamino), y un grupo oxo. El "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 de los sustituyentes antes descritos

30 como posiciones reemplazables del grupo hidrocarburo y, cuando el número de sustituyentes es de 2 o más, los

42
194
18

sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico" del término "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí incluye un grupo heterocíclico (de 5 monocíclico a tricíclico, preferiblemente monocíclico y dicíclico) de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene de 1 a 4 (preferiblemente de 1 a 3) de uno dos diferentes heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de los átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tales como -2 ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2-, ó 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-o 2H-tetrazolilo y similares, un grupo cíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, N-óxido-2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, N-óxido-2-, 4- ó 5-pirimidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, tiopiranilo, 1,4-oxadinilo, 1,4-tiadinilo, 1,3-tiadinilo, piperazinilo, triazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3- ó 4-piridazinilo y similares, un grupo cíclico fusionado dicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono tales como indolilo, benzofurilo,

43
195
114

benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizininilo, quinolizininilo, 1,8-naftiridinilo, benzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, 5 cromanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares (preferiblemente un grupo formado por la fusión del anillo de 5 a 6 miembros anterior con uno o dos grupos cíclicos de 5 a 6 miembros opcionalmente que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre, y átomo 10 de nitrógeno además de los átomos de carbono) y similares se utilizan. Entre éstos, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos 15 de carbono son preferibles.

Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene sustituyente", por ejemplo, un átomo de halógeno "por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo alquilo 20 inferior (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, y hexilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclo hexilo), un grupo alquinilo 25 inferior (por ejemplo, alquinilo de C_{2-6} tal como etínilo, 1-propinilo y propargilo), un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, grupo alquinilo de C_{2-6} tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo e isobutenilo), un grupo aralquilo (por ejemplo grupo aralquilo de C_{7-11} tal como bencilo, α - 30 metilbencilo y fenetilo), un grupo arilo (por ejemplo un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo y naftilo,

44
X 95 196

preferiblemente un grupo fenilo), un alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi), un grupo ariloxi (por ejemplo, grupo ariloxi de C_{6-10} tal como fenoxi), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} tal como acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, grupo aril de C_{1-6} -carbonilo tal como un grupo benzoilo y grupo naftoilo), un grupo alcaniloxi inferior (por ejemplo, formiloxi; un grupo alquil de C_{1-6} -carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi e isobutiriloxi), un grupo arilcarboniloxi (por ejemplo un grupo aril de C_{6-10} -carboniloxi tal como benzoiloxi y naftoiloxi), un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} -carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo y ter-butoxycarbonilo), un grupo aralquiloxy carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxy carbonilo de C_{7-11} tal como benciloxy carbonilo, etc.), un grupo carbamilo, un grupo mono-, di-, o tri-halógeno alquilo inferior (por ejemplo, mono-, di-, o tri-halógeno de alquil de C_{1-4} tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo monoalquilamino inferior (por ejemplo, grupo monoalquilamino de C_{1-4} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino y butilamino), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, grupo dialquilamino de C_{1-4} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino y metietilamino), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros

45
197

opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, grupos amino cíclicos de 3 a 6 miembros tales como aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidínilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo y N-etilpiperazinilo), un grupo alquilenodioxí (por ejemplo, grupo alquilenodioxí de C_{1-3} tal como metilenodioxí y etilenodioxí), un grupo hidroxí, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfa, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo sulfamoilo, un grupo monoalquilsulfamoilo (por ejemplo, grupo mono-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como un grupo N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquiltio de C_{1-6} tal como metilitio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio y ter-butiltio), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo ariltio de C_{6-10} tal como feniltio y naftiltio), un grupo alquilsulfinilo inferior (por ejemplo, grupo alquilsulfinilo de C_{1-6} tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y butilsulfinilo), un grupo alquilsulfinilo (por ejemplo, grupo arilsulfinilo de C_{6-10} tal como fenilsulfinilo y naftilsulfinilo), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo), un grupo

46
197 198

arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo de C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo) se utilizan. El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 de los sustituyentes antes descritos en posiciones reemplazables del grupo heterocíclico y, cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del término "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí, incluye un grupo amino opcionalmente que tiene, por ejemplo, de 1 a 2 de los "grupos hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente descritos anteriormente como un sustituyente. Un sustituyente preferible que puede ser poseído por "grupo amino" es, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un sustituyente que puede ser poseído por el "grupo alquilo de C_{1-6} " o el "grupo arilo de C_{6-10} " los mismos sustituyentes como aquellos que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente se utilizan. El "grupo alquilo inferior" de un término "grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terbutilo, y puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente. El "grupo alcoxi inferior" del término "grupo alcoxi inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi, etoxi, propoxi,

A
199
198

isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi y puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 de los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se definió anteriormente.

5 El término "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente" como se utiliza aquí se refiere a, por ejemplo, un anillo benceno opcionalmente que tiene de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo hidrocarburo
10 opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amina (por ejemplo un grupo acilamino de C_{1-3} tal como formamida y acetamida), un grupo alcoxi inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo alquilenodioxo inferior (por
15 ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo y etilenodioxo) en posesiones reemplazables. Como el "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente", el "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente", y el "grupo alcoxi inferior opcionalmente que
20 tiene un sustituyente", por ejemplo, los mismos grupos que aquellos específicamente descritos anteriormente se utilizan. Cuando el número de sustituyentes poseídos por el "grupo hidrocarburo", el "grupo amino" y el "grupo alcoxi inferior" es 2 o más, sustituyentes respectivos que pueden ser iguales
25 o diferentes. Como el "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente", por ejemplo, un anillo benceno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo)
30 y un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} es preferible.

En las fórmulas anteriores, R^1 representa un grupo

hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo 5 opcionalmente que tiene un sustituyente representado por R^1 , por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo), un grupo alquenilo (por ejemplo, grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinilo), un grupo alquinilo (por ejemplo, un grupo alquinilo 10 de C_{2-6} tal como etinilo), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo), y un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo), particularmente, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 15 alquilo de C_{1-6} tal como metilo) y un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo) generalmente se utilizan. El "grupo alquilo", el "grupo alquenilo, el "grupo alquinilo", el "grupo cicloalquilo" y el "grupo arilo" pueden tener, por ejemplo, de 1 a 5, 20 preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describe anteriormente (preferiblemente un átomo de halógeno tal como flúor).

Como un sustituyente preferible del "grupo amino 25 opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^1 , por ejemplo, 1 o 2 de un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente y un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente se utilizan, particularmente, uno de un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un 30 sustituyente se utiliza. Como el "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo de alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo se utilizan. El "grupo alquilo inferior" puede tener, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente.

- 5 Como el "grupo arilo", por ejemplo un grupo arilo de C_{6-10} tal como un grupo fenilo se utiliza. El "grupo arilo", puede tener, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describe anteriormente
- 10 (preferiblemente, un átomo de halógeno tal como flúor y cloro, y un grupo alcoxi de C_{1-6} tal como metoxi y etoxi). Como el "grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente", por ejemplo, un grupo fenilamino sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo
- 15 alcoxi de C_{1-4} tal como metoxi), o un grupo monoalquilamino sustituido con un grupo alquilo inferior (por ejemplo un grupo alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, y ter-butilo) generalmente se utiliza.

- Como un "grupo heterocíclico preferible" del "grupo
- 20 heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^1 , por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono se utiliza. Los
- 25 ejemplos específicos incluyen 1, 2, ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-furilo ó 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-
- 30 isotiazolilo y 3-isoxazolilo. Particularmente preferible, un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 6 miembros

SD
202
264

(por ejemplo, piridilo) se utiliza. Como un sustituyente del grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente, representado por R^1 , por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro y flúor), un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo y etilo), un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi y etoxi), un grupo aralquiloxicarbonilo (por ejemplo, aralquiloxi de C_{7-12} -carbonilo tal como benciloxicarbonilo) y similar se utilizan.

Como R^1 , por ejemplo, (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo alqueno inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, (v) un grupo mono- o di-alquilamino inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (vi) un grupo arilamino opcionalmente que tiene un sustituyente o (vii) un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 5 a 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible. Como el "grupo alquilo inferior", por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo es preferible. Como el "grupo cicloalquilo inferior", por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, es preferible. Como el "grupo alqueno inferior", por ejemplo, un grupo alqueno de C_{2-6} tal como vinilo, 1-propeno y buteno es preferible. Como el "grupo arilo", por ejemplo, un grupo arilo de C_{6-10} tal como fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo es preferible. Como el "grupo alquilamino inferior", por ejemplo un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino, butilamino, ter-butilamino,

51
203
92

dimetilamino, dietilamino y metiletilamino es preferible. Como el "grupo arilamino", por ejemplo un grupo arilamino de C_{1-10} tal como fenilamina es preferible. Como el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros", por ejemplo, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, es preferible. Como un sustituyente que puede ser poseído por estos grupos, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente se utilizan.

Los ejemplos preferibles adicionales de R^1 incluyen i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno del grupo de halógeno o un grupo alcoxi de C_{1-6} , ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , iii) un grupo alquenilo de C_{2-6} , iv) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de alcoxi de C_{1-6} , nitro, halógeno, alquil- C_{1-6} -carbonilamino o átomo de halógeno, v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} , vi) un grupo arilamino de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi de C_{1-6} , y vii) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos aralquiloxicarbonilo de C_{7-11} . Particularmente, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, y 6,6,6-trifluorohexilo), un grupo cicloalquilo de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclo butilo, ciclopentilo y ciclohexilo), o grupo mono-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo,

52
204
2/3

metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino, butilamino y ter-butilamino) generalmente se utiliza, y entre ellos, un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado o un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} , particularmente un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente halogenado, *inter alia*, un grupo alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo y propilo) es preferible.

En la fórmula anterior, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente. Como R^2 , un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente preferiblemente se utiliza, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, particularmente como un átomo de hidrógeno generalmente se utiliza. En la fórmula anterior, R^3 representa un átomo de hidrógeno, un hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente. Como un "grupo hidrocarburo" preferible del "grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^3 , por ejemplo, un grupo alquilo (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo), un grupo alquenilo (por ejemplo, grupo alquenilo de C_{2-6} tal como vinilo), un grupo alquinilo (por ejemplo, grupo alquinilo de C_{2-6} tal como etinilo), y un grupo cicloalquilo (por ejemplo, grupo cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) y un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo), particularmente, un grupo alquilo (por ejemplo, grupo alquilo de C_{1-6} tal como metilo) y un grupo arilo (por ejemplo, grupo arilo de C_{6-14} tal como fenilo) generalmente se utilizan. El "grupo alquilo", el "grupo alquenilo", el "grupo

205
241

alquinilo", el "grupo cicloalquilo", y el "grupo arilo", puede tener, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente 5 (preferiblemente un átomo de halógeno tal como flúor).

Como un "grupo heterocíclico" preferible del "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente" representado por R^3 , por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados 10 de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de carbono se utiliza. Los ejemplos específicos incluyen 1, 2, ó 3-pirrolidinilo, 2- ó 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- ó 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3- 15 tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo y 3-isoxazolilo. Particularmente preferible, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros (por ejemplo, piridilo) se utiliza. Como un sustituyente del 20 "grupo heterocíclico opcionalmente que tiene un sustituyente", representado por R^3 , por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro y flúor), un grupo alquilo de C_1 , α (por ejemplo, metilo y etilo), un grupo alcoxi de C_{1-6} (por ejemplo, metoxi y etoxi), un grupo aralquiloxicarbonilo (por 25 ejemplo, aralquiloxi de C_{7-12} -carbonilo tal como benciloxicarbonilo), un grupo amino, un grupo monoalquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, metilamino y etilamina), un grupo di-alquilamino de C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino y dietilamino) se utilizan. R^3 es preferible, por ejemplo, (i) 30 un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo arilo

54
206
206

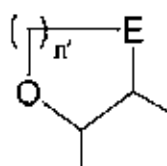
opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente, y, por ejemplo, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior, (iii) un grupo arilo de C_{6-10} 5 opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente son más preferibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo amino, 10 un grupo mono-alquilamino de C_{1-6} y un grupo di-alquilamino de C_{1-6} . Más preferiblemente, R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, o un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo. Particularmente preferible, es un átomo de hidrógeno.

En la fórmula anterior, X representa CHR^4 , NR^4 , O ó 15 S (en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente). X^a representa CHR^{4a} , NR^{4a} , O ó S (en donde R^{4a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente que tiene un sustituyente). Como R^4 o R^{4a} , un átomo de hidrógeno o un 20 grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible, y un átomo de hidrógeno es generalmente utilizado. X es preferiblemente CHR^4 (en donde R^4 es igual al definido anteriormente), O ó S. Alternativamente, X es preferiblemente CHR^4 o NR^4 (en donde R^4 es igual al 25 definido anteriormente). X^a es preferiblemente CHR^{4a} ó NR^{4a} (en donde R^{4a} es igual al definido anteriormente). En la fórmula anterior, Y representa C, CH o N. Preferiblemente es C o CH. Y^a representa C, CH o N. Preferiblemente, es C o CH.

En la fórmula anterior, el anillo A o el anillo A' 30 representa un heterociclo que contiene un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente. Los

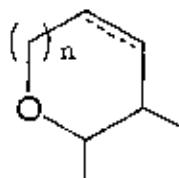
ejemplos del "heterociclo que contiene un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros" incluye un heterociclo de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 3 (preferiblemente de 1 ó 2) de uno o dos átomos diferentes seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de los átomos de hidrocarburo y átomos de oxígeno. El anillo es preferiblemente un anillo representado por la fórmula:

10



en donde E representa (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{q}'$ (en donde q' es un número entero de 9 a 2), (vi) $\text{S}(\text{O})\text{q}'\text{CH}_2$ (en donde q' es igual como se definió anteriormente), (vii) CH_2NH , (viii) NHCH_2 , (ix) $\text{N}=\text{N}$, (x) $\text{CH}=\text{N}$, (xi) $\text{N}=\text{CH}$ o (xii) CONH , y n' representa un número entero de 0 a 2. E es preferiblemente (i) CH_2CH_2 , (ii) $\text{CH}=\text{CH}$, (iii) CH_2O , (iv) OCH_2 , (v) CH_2NH , (vi) NHCH_2 , (vii) $\text{N}=\text{N}$, (viii) $\text{CH}=\text{N}$ o (ix) $\text{N}=\text{CH}$, y especialmente (i) CH_2CH_2 o (ii) $\text{CH}=\text{CH}$. Específicamente, un heterociclo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno tal como 2,3-dihidrofurano, furano, 1,3-dioxol, oxazolina, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol y oxazol, y un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno tal como 2H-3,4-dihidropirano, 2H-pirano, 2,3-dehidro-1,4-dioxano y 2,3-dehidromorfolina son preferibles. Más preferible el anillo es un anillo representado por la fórmula:

30



en donde n es igual a la definida anteriormente. Específicamente, por ejemplo, 2,3-dihidrofurano, furano, 2H-3,4-dihidropirano, y 2H-pirano se utilizan generalmente.

Como un sustituyente del anillo A y del anillo A' por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo cicloalquilo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alquinilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alquenilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, alcoxi de C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi de C₆₋₁₀ tal como fenoxi), un grupo alcanilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquil de C₁₋₆-carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo tal como grupo benzoilo y grupo naftoilo), un grupo alcaniloiloxi inferior (por ejemplo, formiloxi; un grupo alquil de C₁₋₆-carboniloiloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y isobutiriloxi), un grupo arilcarboniloiloxi (por ejemplo, grupo aril de C₆₋₁₀-carbonilo tal como benzoiloxi y naftiloxi), un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, grupo alcoxi de C₁₋₆-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo), un aralquiloiloxi (por ejemplo, grupo aralquiloiloxi de C₇₋₁₁-carbonilo tal como benciloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-,

209
208

di-, o tri-halógeno de alquilo de C_{1-4} tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, y 2,2,2-trifluoroetilo), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo mono-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo

5 mono-alquilamino de C_{1-4} tal como metilamino, etilamina, propilamino, isopropilamino y butilamino), un grupo di-alquilamino inferior (por ejemplo, un grupo di-alquilamino de C_{1-4} tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, y metiletilamino), un grupo

10 amino cíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno además de los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (por ejemplo grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidínilo,

15 pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo y N-etilpiperazinilo), un grupo alquilenodioxo (por ejemplo, un grupo alquilenodioxo de C_{1-3} tal como metilenodioxo y

20 etilenodioxo), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfeno, un grupo sulfamoilo, un grupo mono-alquilsulfamoilo (por ejemplo, grupo mono-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-

25 propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo), un grupo dialquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo di-alquilsulfamoilo de C_{1-6} tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo), un grupo alquiltio (por ejemplo, grupo

30 alquiltio de C_{1-6} tal como metilitio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio y ter-butiltio), un

210
208

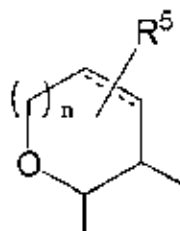
grupo ariltio (por ejemplo, grupo ariltio de C_{6-10} tal como feniltio y naftiltio), un grupo alquilsulfinilo inferior (por ejemplo, grupo alquilsulfinilo de C_{1-6} , tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y
5 butilsulfinilo), un grupo arilsulfinilo (por ejemplo, grupo arilsulfinilo de C_{6-10} tal como fenilsulfinilo y naftilsulfinilo), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y
10 butilsulfonilo), y un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo arilsulfonilo de C_{6-10} tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo) se utilizan. El "grupo alquilo inferior", el "grupo alquenilo inferior", el "grupo alquinilo inferior", El "grupo cicloalquilo inferior", y el "grupo arilo", pueden
15 tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente.

Los sustituyentes preferibles del anillo A y el anillo A' incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo de
20 C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, un grupo hidroxilo, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo amino opcionalmente que tiene un sustituyente, y un grupo oxo. El "sustituyente" del "grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que
25 tiene un sustituyente", el "grupo alcoxi de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente", y el "grupo amino opcionalmente un sustituyente", representa, por ejemplo, los sustituyentes que puede ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió anteriormente. El anillo A y el anillo A' pueden
30 tener de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 de los sustituyentes antes descritos en posiciones reemplazables dependiendo del

211
210

tamaño del anillo y, cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos del anillo A y el anillo A' incluyen, por ejemplo,

5

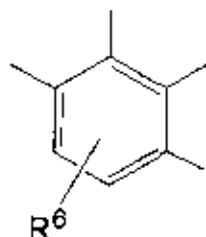


en donde n es igual a como se definió anteriormente
10 y R^5 representa un átomo de hidrógeno o 1 ó 2 sustituyentes descritos como "sustituyentes preferibles del anillo A y el anillo A'". Entre estos, el anillo en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente que tiene un sustituyente, particularmente R^5 es un átomo de hidrógeno
15 (un anillo A sin sustituir y un anillo A' sin sustituir) generalmente se utilizan.

En la fórmula anterior, el anillo B representa un anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente. El sustituyente del anillo B incluye, por ejemplo,
20 "sustituyente", del "anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente" como se describió anteriormente. Entre éstos, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente es preferible y, particularmente, un átomo de halógeno o un
25 grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior (preferiblemente metilo) generalmente se utiliza. El "sustituyente" del "grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente" representa, por ejemplo, los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo hidrocarburo" como se describió
30 anteriormente. El anillo B puede tener 1 ó 2, preferiblemente 1 de los sustituyentes en posiciones reemplazables y, cuando

el número de sustituyentes es 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, el anillo B es, por ejemplo,

5

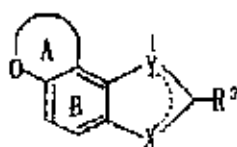


en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior
10 opcionalmente que tiene un sustituyente o un grupo alcoxi de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente. R^6 es preferiblemente, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior (preferiblemente metilo). Más preferible, es un átomo de
15 hidrógeno.

En la fórmula anterior, m representa un número entero de 1 a 4. Preferiblemente, m es un número entero de 1 a 3. Más preferiblemente, m es 2 ó 3, particularmente, m es preferiblemente 2. En la fórmula anterior, n representa un
20 número entero de 0 a 2. Preferiblemente, n es un número entero de 0 a 1. Particularmente, n es preferiblemente 0.

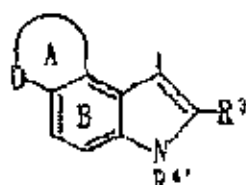
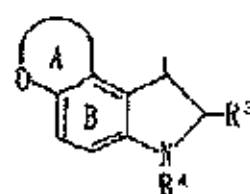
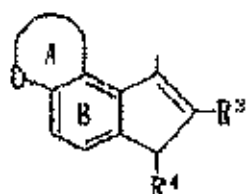
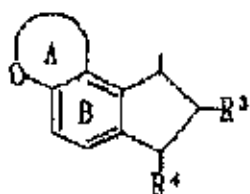
Ejemplos de

25



incluyen

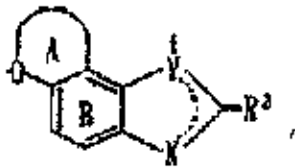
30



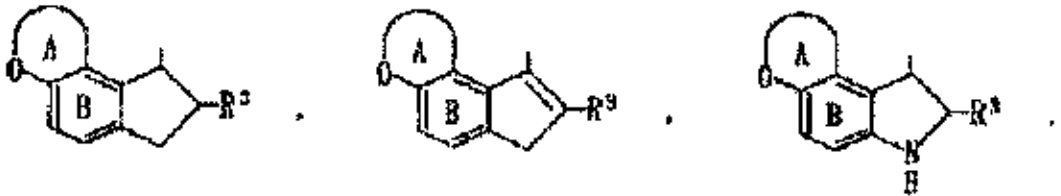
en donde $R^{4'}$ representa un grupo hidrocarburo
5 opcionalmente que tiene un sustituyente, y otros símbolos
respectivos son iguales a los definidos anteriormente.
Preferiblemente, $R^{4'}$ es alquilo de (C_{1-3}) inferior
opcionalmente que tiene un sustituyente.

Como ejemplos preferibles de

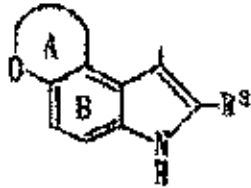
10



15

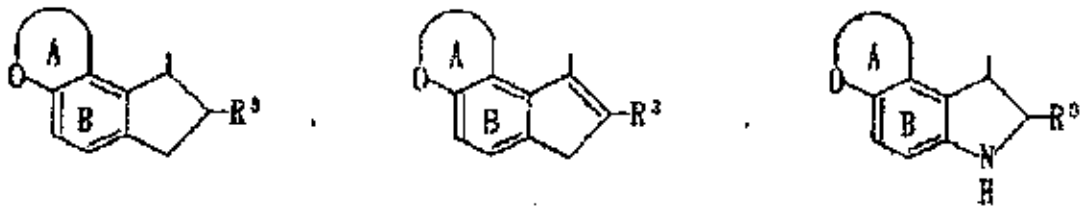


20



en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente se ejemplifican. Entre éstos,

25

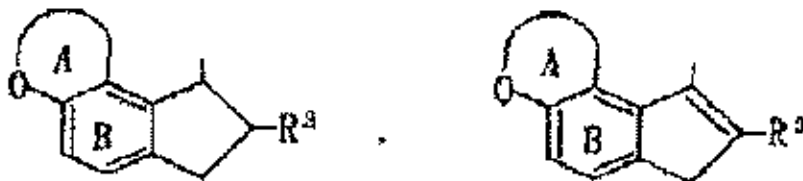


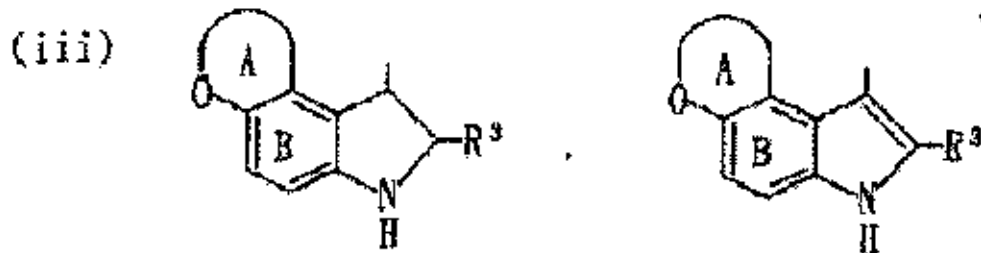
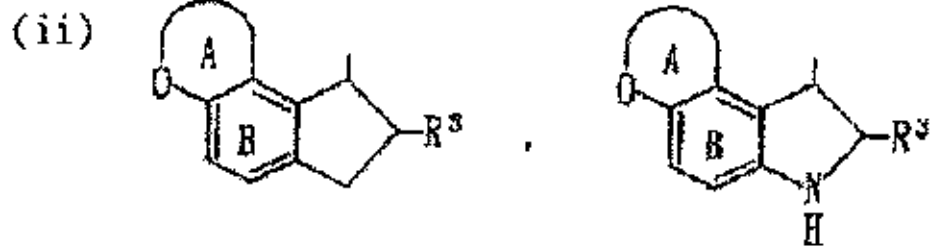
en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente son preferidos.

Además,

(i)

30

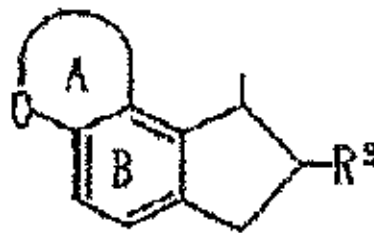




en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferiblemente utilizados. Entre éstos,

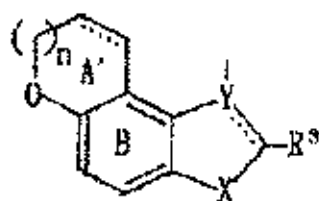


en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferidos. Particularmente,

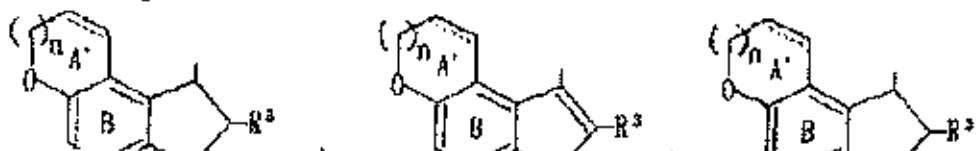


en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente son preferidos.

Ejemplos de



incluyen



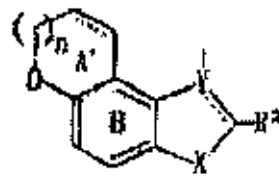
244

5

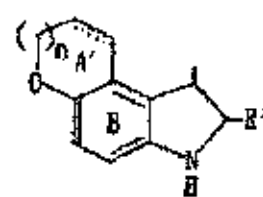
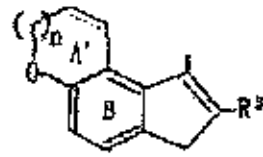
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente.

10

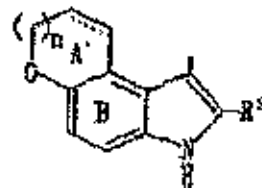
Como ejemplos preferidos de



15

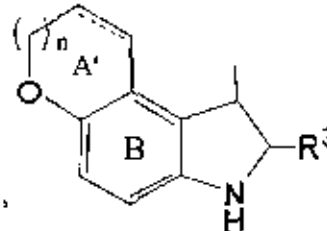
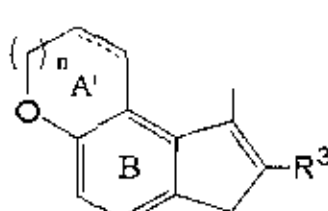
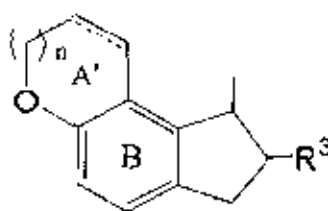


20



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente se ejemplifican. Entre éstos,

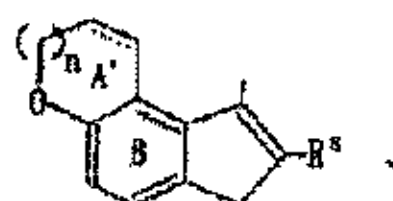
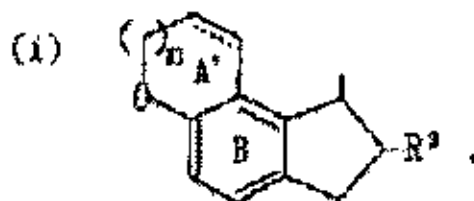
25



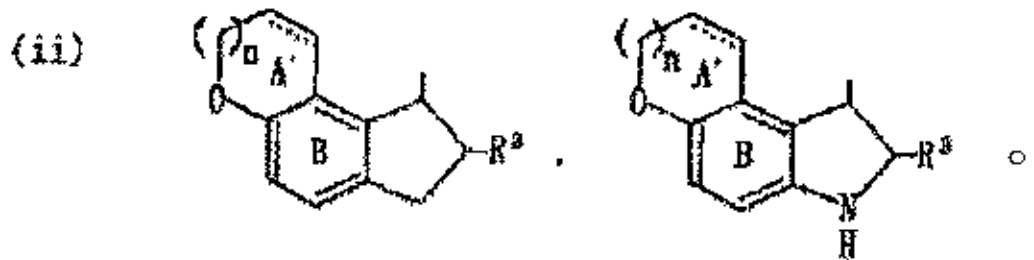
en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente y son preferidos.

Además,

30



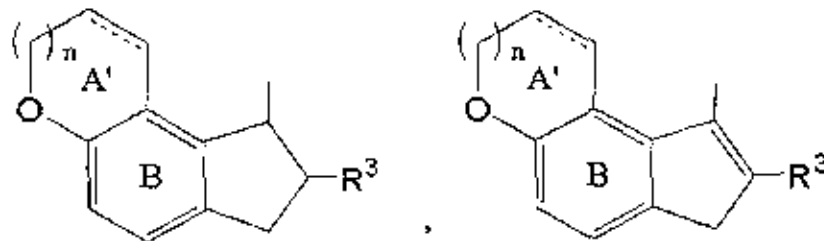
4
216



10

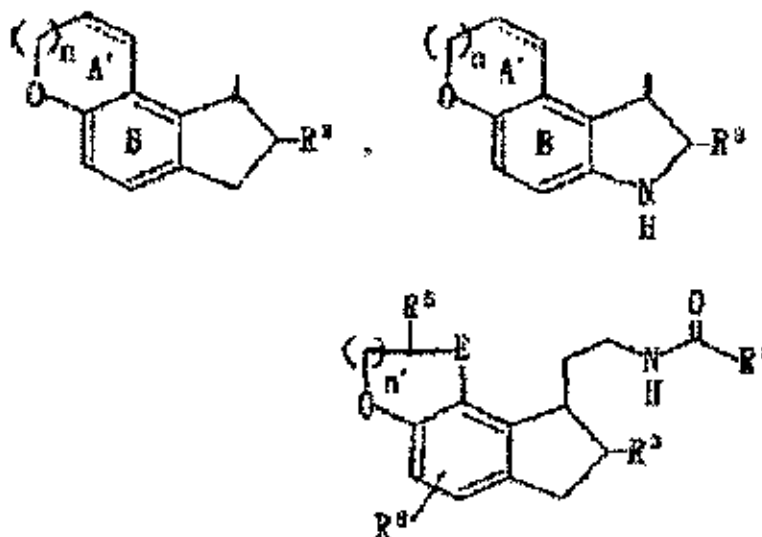
en donde los símbolos respectivos son iguales a los
definidos anteriormente se utilizan preferiblemente. Entre
éstos,

15

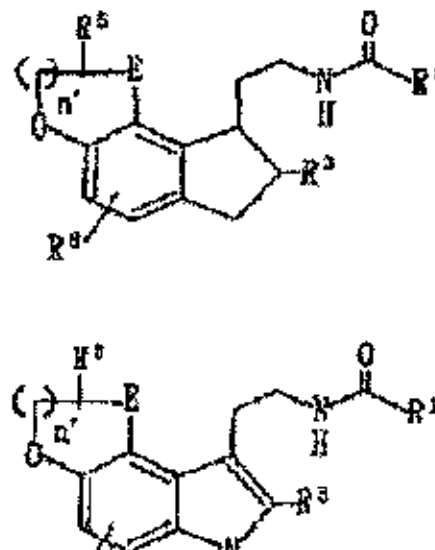


en donde los símbolos respectivos iguales a los
20 definidos anteriormente son preferidos. Además,

25

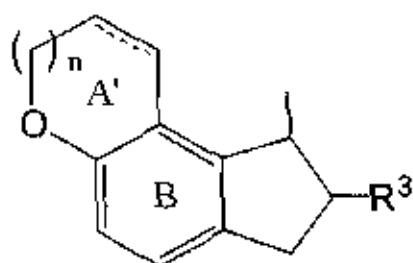


30



5 en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente y también son preferidos. Particularmente,

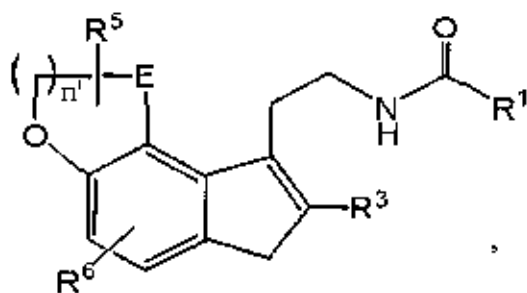
10



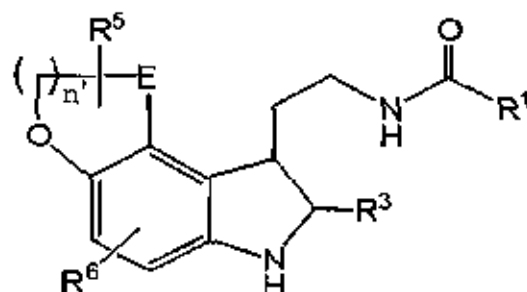
15 en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente y son preferidos.

Como el compuesto (I) de la presente invención, por ejemplo, los compuestos que tienen las siguientes fórmulas estructurales:

20

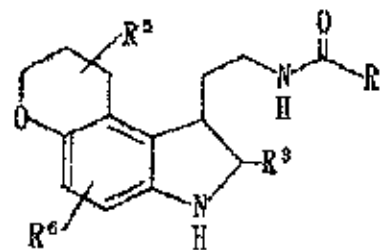
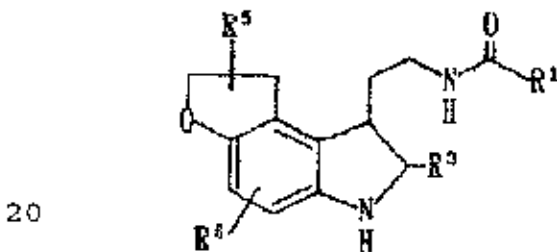
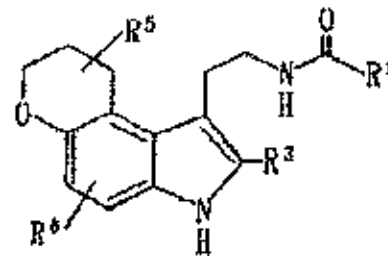
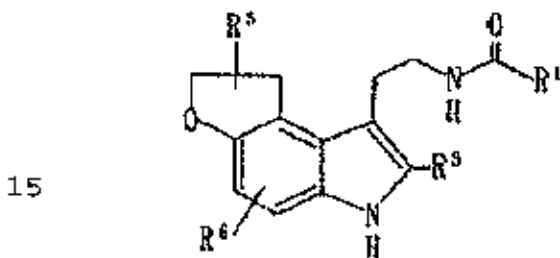
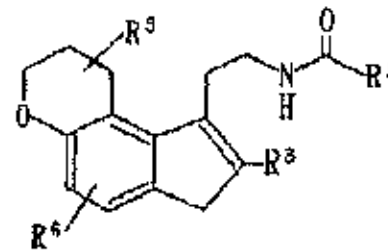
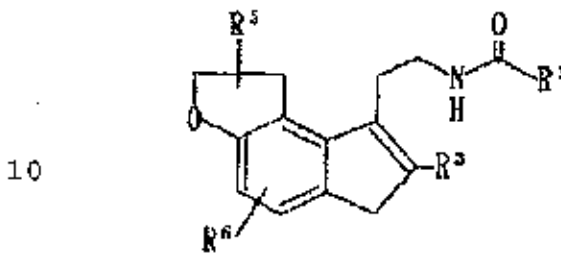
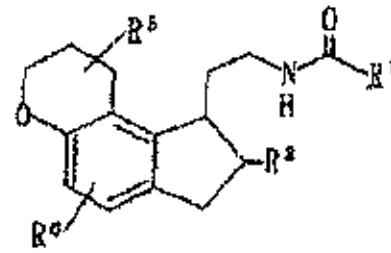
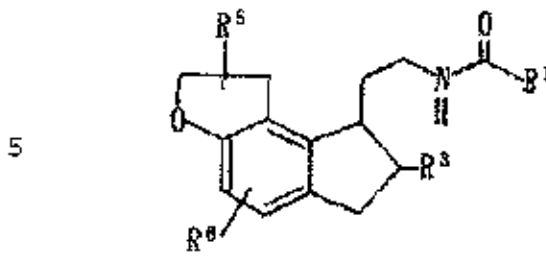


25



30 en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente y son particularmente usados en general.

Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los compuestos representados por las fórmulas:



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente.

Además, los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluye un compuesto en donde R^1 representa (i) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (ii) un grupo cicloalquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iii) un grupo alquenilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, (iv) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, (v) un grupo mono- o di-alquilamino inferior opcionalmente que tiene un

67
219

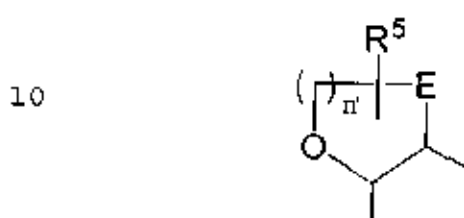
sustituyente, (vi) un grupo arilamino opcionalmente que tiene un sustituyente o (vii) un grupo heterocíclico que contiene un nitrógeno de 5 a 6 miembros opcionalmente que tiene un sustituyente, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}) inferior opcionalmente que tiene un sustituyente, R^3 representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior opcionalmente que tiene un sustituyente o (iii) un grupo arilo opcionalmente que tiene un sustituyente, X representa CHR^4 o NR^4 (R^4 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido con un grupo oxo), Y representa C, CH o N (siempre que, cuando X represente CH^2 , Y es C o CH), ... representa un enlace individual o un enlace doble, un anillo A representa un átomo de oxígeno de 5 a 7 miembros que contiene un heterociclo opcionalmente que tiene un sustituyente, un anillo B representa un anillo benceno opcionalmente que tiene un sustituyente, y m es 1 ó 2.

Más preferiblemente, el compuesto es un compuesto en donde R^1 representa (i) un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de halógeno o un grupo alcoxi de C_{1-6} , (ii) un grupo cicloalquilo de C_{3-6} , (iii) un grupo alquenilo de C_{2-6} , (iv) un grupo arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 4 de cada uno de alcoxi de C_{1-6} , nitro, halógeno alquil de C_{1-6} -carbonilamino o un átomo de halógeno, (v) un grupo mono- o di-alquilamino de C_{1-6} , (vi) un grupo arilamino de C_{6-10} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi de C_{1-6} o (vii) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos aralquilo de C_{7-12} -carbonilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, R^3 representa (i) un átomo de

68
270
270

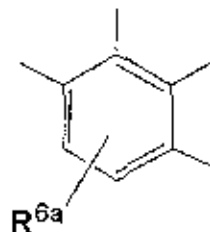
hidrógeno, (ii) un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior, o (iii) un grupo arilo de C_{6-14} , X representa CHR^4 o NR^4 (en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido con un grupo oxo), Y
5 representa C, CH o N (siempre que, cuando X representa CH_2 , Y es C o CH), ... representa un enlace individual o un enlace doble,

un anillo A representa:



en donde los símbolos respectivos son iguales a los definidos anteriormente, un anillo B representa:

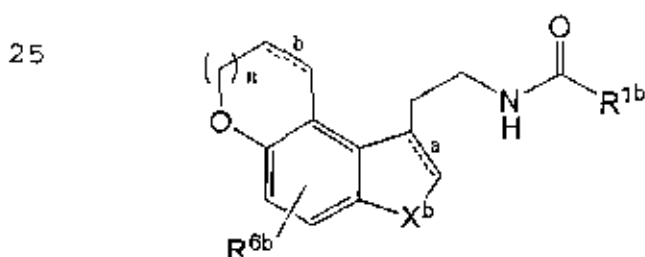
15



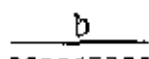
20 R^{6a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de (C_{1-6}), y

m es 1 ó 2.

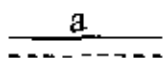
Entre éstos, un compuesto representado por la fórmula:



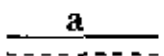
en donde R^{1b} representa un grupo alquilo de C_{1-6} , R^{6b}
30 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, n es 0 ó 1.

67
221
220

representa un enlace individual o un enlace doble,
y cuando X^b es CH_2 ,

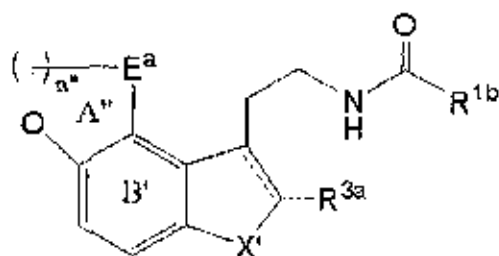


5 representa un enlace individual o enlace doble, y
cuando X^b es NH ,



representa un enlace individual o una sal del mismo
es preferida.

10 Además, un compuesto representado por la fórmula:



15 en donde R^{1b} representa un grupo alquilo de C_{1-6} ,
 X' representa CH_2 , NH o $NCHO$,
 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo
fenilo,

20 --- representa un enlace individual o un enlace
doble,

E^a representa CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, $CONH$ o
 CH_2NH ;

n^a representa 0 ó 1,

un anillo A'' representa un heterociclo de 5 ó 6
25 miembros que contiene de oxígeno opcionalmente que tiene 1 ó
2 grupos alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con un
grupo hidroxilo, y un anillo B' representa un anillo benceno
opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o una sal
del mismo también es preferida. Entre éstos, un compuesto en
30 donde cuando X' es CH_2 o $NCHO$, --- es un enlace individual o
un enlace doble, y cuando X' es NHO , --- es un enlace

70
222
22

individual, o una sal del mismo también es preferida.

El compuesto (I) es particularmente preferible (S)-
N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-
il)etil]propionamida (nombre general: Ramelteon) (a
5 continuación referido como el compuesto A en algunos casos).

El compuesto (I) es el compuesto conocido útil como
un agente para la prevención o tratamiento de trastornos del
sueño, descrito en JP-A-10-287665, y que puede ser producido
de acuerdo con los métodos conocidos tales como el método
10 descrito en la publicación o similar.

La tableta de la presente invención contiene de
aproximadamente 3% en peso (p/p) o más de dicho ingrediente
activo difícilmente soluble basado en la tableta completa.
Cuando un contenido del ingrediente activo difícilmente
15 soluble es menor que su cantidad, originalmente, una
variación en el comportamiento de la disolución del
ingrediente activo es extremadamente pequeña en la tableta.

La tableta de la presente invención contiene dicho
ingrediente activo difícilmente soluble en una cantidad de
20 preferiblemente alrededor de 5% en peso (p/p) o más, más
preferiblemente alrededor de 7% en peso (p/p) o más,
particularmente preferible de aproximadamente 10% en peso
(p/p) o más. Además, un contenido del ingrediente activo
difícilmente soluble en la tableta de la presente invención
25 usualmente no es mayor de aproximadamente 50% en peso (p/p).

La tableta de la presente invención contiene
estearato de magnesio. El estearato de magnesio es un
lubricante de uso general, y está disponible como un producto
comercial. Dicho producto comercialmente disponible de
30 estearato de magnesio usualmente contiene componentes
diferentes del estearato de magnesio. En la presente

223
H

invención, desde un punto de vista de la variación regulada en la disolución de un ingrediente activo y la mejora en el grado de disolución, el estearato de magnesio en donde la proporción de ácido esteárico en los valores de la fracción 5 del ácido graso (relación de contenido de ácido esteárico) de aproximadamente 90% o más se utilizan adecuadamente. La relación del contenido de ácido esteárico se calcula de acuerdo con el método descrito en la farmacopea Japonesa 14a. edición. La tableta de la presente invención preferiblemente 10 contiene estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.7% en peso (p/p) o más con base en la tableta completa. El límite superior del contenido de estearato de magnesio no está particularmente limitado, pero usualmente no es más de aproximadamente 2% en peso (p/p) con 15 base en la tableta completa.

La tableta de la presente invención contiene hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s (la viscosidad preferible es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.4 20 mPa•s). La hidroxipropilcelulosa es un aglutinante de uso general, y usualmente, cuando se utiliza como un aglutinante para la tableta, la hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad más alta se utiliza. La presente invención está caracterizada porque la hidroxipropilcelulosa que tiene una 25 viscosidad relativamente baja se utiliza.

Dicha hidroxipropilcelulosa está disponible, por ejemplo, como un producto comercialmente disponible (por ejemplo, tipo SSL, tipo SL, Nippon Soda Co., Ltd.).

Inter alia, la hidroxipropilcelulosa que tiene un 30 mineral bajo obtenido a través de la repetición de la purificación es preferida, y la hidroxipropilcelulosa que

72
224
AP

tiene un residuo en la ignición de no más de aproximadamente 0.2% medido después de la ignición a $600 \pm 50^\circ\text{C}$ es preferido. Además, la hidroxipropilcelulosa que es soluble en agua y un solvente orgánico polar tal como alcohol a temperatura normal y tiene una solubilidad mayor en agua es preferida.

En la presente especificación, un valor numérico de una viscosidad es un valor numérico de una viscosidad medido utilizando un viscosímetro de tipo B de solución acuosa al 2% a 20°C .

10 La tableta de la presente invención preferiblemente contiene de alrededor de 3% en peso (p/p) de cada uno de una hidroxipropilcelulosa con base en una tableta completa.

La tableta de la presente invención puede opcionalmente contener otros ingredientes activos, y otros
15 componentes tales como otros aditivos.

La tableta de la presente invención se puede producir a través del mezclado de un ingrediente activo difícilmente soluble, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de
20 aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa·s así como otros componentes opcionalmente incorporados a una relación predeterminada, y comprimiendo la mezcla en tabletas de acuerdo con un método normal que se utiliza para la preparación.

25 Más específicamente, la tableta se puede producir, por ejemplo, a través del siguiente método.

Después de que el ingrediente activo difícilmente soluble y los componentes opcionalmente incorporados (excipiente, etc.) se mezclan homogéneamente en un secador de
30 granulación de cama de fluido, la mezcla se rocía con una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa tiene una

73
225
9/5

viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa.s se disuelve para granularse en el secador, y después, secarse en el mismo secador.

Los gránulos resultantes se muelen para obtener un
5 polvo ajustado al tamaño de partícula.

El estearato de magnesio y los componentes opcionalmente incorporados (agentes de desintegración, etc.) se agregan al polvo ajustado al tamaño de partícula, y se mezclan para obtener gránulos para hacer tabletas.

10 Los gránulos se comprimen en una tableta en una prensa de tabletas para obtener una tableta no cubierta.

La tableta no cubierta resultante se rocía con una solución de revestimiento de película en un dispositivo de revestimiento de película para obtener una tableta recubierta
15 con película.

De acuerdo con la presente invención, ya que un grado de disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble se mejora, y el grado de disolución se converge a un valor definido aproximado, la tableta de la presente
20 invención tiene una variación de disolución regulada de un ingrediente activo difícilmente soluble. En la presente especificación, la variación de disolución regulada significa que un factor de similitud (función f2) que es un índice para evaluar la igualdad del comportamiento de la disolución entre
25 las preparaciones con la misma formulación en dos diferentes lotes arbitrariamente seleccionados es de 50 a 100. El factor de similitud (función f2) es preferiblemente de 70 a 100.

La misma formulación significa que los nombres y las cantidad de los componentes que se van a incorporar son
30 sustancialmente iguales, y los lotes de componentes que se van a incorporar pueden ser iguales o diferentes.

79
S
226

El factor de similitud se expresa a través de la siguiente ecuación.

5 Ecuación:

$$f2=50 \log\{[1+(1/n) \sum_{t=1}^n (At-Bt)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

en donde At y Bt son los grados de disolución promedio de una preparación de prueba A y una preparación de prueba B, respectivamente, en cada punto en el tiempo de comparación de disolución, n es el número de puntos en el tiempo en el cual el grado de disolución promedio se compara, y no es menor de 6,

la preparación de prueba A y la preparación de prueba B son preparaciones con la misma formulación en dos lotes diferentes arbitrariamente seleccionados,

los puntos en el tiempo de la comparación de la disolución se establecen como sigue:

(1) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye en 15 a 30 minutos: 15, 30, 45 minutos,

(2) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo fácilmente soluble en la preparación de prueba A se eluye después de 30 minutos o más, pero en un tiempo de prueba definido:

Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4, Ta, en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio de la preparación de prueba A logra aproximadamente 85%,

(3) cuando el promedio es de 85% o más de un ingrediente activo difícilmente soluble en la preparación de

75
226
227

prueba A no se eluye en un tiempo de prueba definido:

$Ta/4$, $2Ta/4$, $3Ta/4$, Ta , en donde Ta representa un punto en el tiempo adecuado en el cual el grado de disolución promedio logra aproximadamente el 85% del grado de disolución promedio de la preparación de prueba A en un tiempo de prueba definido.

La tableta de la presente invención se puede administrar oralmente de acuerdo con el régimen de administración de tabletas usuales.

10 Específicamente, por ejemplo, de 4 a 16 mg de un ingrediente activo difícilmente soluble se puede administrar oralmente una vez al día después de irse a la cama.

Ejemplos

La presente invención será descrita con mayor
15 detalle a través de los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a esto.

En los siguientes Ejemplos, se utiliza como hidroxipropilcelulosa (viscosidad de 2 a 3.4 mPa·s), de 1 a 2 g de hidroxipropilcelulosa que está precisamente pesada y que
20 tiene un residuo en la ignición de no más de 0.2% como se mide después de la ignición a $600 \pm 50^\circ\text{C}$.

En los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, como un aditivo de preparación, los productos que cumplen con la farmacopea Japonesa, 14a. edición o los Estándares de
25 Excipientes Farmacéuticos de 2003 se utilizan, siempre que entre los aditivos de preparación, como estearato de magnesio, los productos que cumplen con la farmacopea Japonesa, 14a. edición se utilicen en la misma forma que los otros aditivos de preparación, y particularmente, el
30 estearato de magnesio que tiene una relación de contenido de ácido esteárico de aproximadamente 90% o más (TAIHEI CHEMICAL

70
228

INDUSTRIAL CO., LTD.) se utilizan.

Ejemplo de Referencia 1

Después del Compuesto A, se mezclan homogéneamente lactosa y almidón de maíz en un secador de granulación de cama de fluido de acuerdo con la formulación en la Tabla 1, la mezcla se roció con una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa se había disuelto para granularse en el secador, y después, se secó en el mismo secador. Los gránulos resultante se molieron con una malla de perforación de 1.5 mm Φ utilizando un molino de energía para obtener un polvo ajustado al tamaño de partícula. El almidón de maíz y el estearato de magnesio se agregaron al polvo ajustado al tamaño de partícula, y se mezclaron en un mezclador de tambor rotativo para obtener gránulos para hacer la tableta. Los gránulos se comprimieron en una tableta pesando 130 mg en una prensa de tabletas utilizando un mazo de 7.0 mm Φ para obtener una tableta no cubierta. La tableta no cubierta resultante se roció con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en donde se había dispersado el sesquióxido de hierro amarillo, y la copolividona en un dispositivo de revestimiento de película para obtener aproximadamente 270000 tabletas recubiertas con película que contiene de 4 mg u 8 mg del compuesto A por tableta.

Tabla 1

	4 mg	8 mg
Tableta no cubierta		
Compuesto A	4.0	8.0
Lactosa	101.6	97.6
Almidón de maíz	19.4	19.4
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad de		

77
28
719

6 a 10 mPa*s)	4.0	4.0
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
Revestimiento de película		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3.75	3.74
5 Copolividona	0.75	0.75
Oxido de titanio	0.5	0.5
<u>Oxido de hierro amarillo</u>	<u>-</u>	<u>0.01</u>
<u>Total</u>	<u>135.0</u>	<u>135.0</u>

Ejemplo 1

- 10 Después del Compuesto A, se mezclan homogéneamente lactosa y almidón de maíz en un secador de granulación de cama de fluido de acuerdo con la formulación en la Tabla 2, la mezcla se roció sobre una solución acuosa en donde la hidroxipropilcelulosa se había disuelto para granularse en el
- 15 secador, y después, se secó en el mismo secador. Los gránulos resultante se molieron con una malla de punción de 1.5 mmΦ utilizando un molino de energía para obtener un polvo ajustado al tamaño de partícula. El almidón de maíz y el estearato de magnesio se agregaron a este polvo ajustado en
- 20 su tamaño, y se mezclaron en un mezclador de tambor rotativo para obtener gránulos para hacer la tableta. Los gránulos se comprimieron en una tableta pesando 130 mg en una prensa de tabletas utilizando un mazo de 7.0 mmΦ para obtener una tableta no cubierta. La tableta simple no cubierta resultante
- 25 se roció con una solución de óxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en donde el óxido de hierro amarillo o el óxido de hierro rojo habían sido dispersado, y copolividona en un dispositivo de revestimiento de película para obtener tabletas recubiertas con película de la
- 30 Preparación A (Ejemplo Comparativo) y Preparación B (Ejemplo) que contiene 16 mg del Compuesto A por tableta. El

78
 230

procedimiento se repitió tres veces para obtener cada vez 3 lotes de preparaciones (Prelación A: Lot No. Z515A01, Lot No. Z515A02, Lot No. Z515A03) (Preparación B: Lot No. Z515G01, Lot No. Z515G02, Lot No. Z515G03).

5

Tabla 2

	Preparación A	Preparación B
	(Ejemplo	(Ejemplo
10	Comparativo	
Tableta no cubierta		
Compuesto A	16.0	16.0
Lactosa	89.6	89.6
Almidón de maíz	19.4	19.4
15 Hidroxipropilcelulosa (viscosidad		
de 6 a 10 mPa·s)	4.0	
Hidroxipropilcelulosa (viscosidad		
de 2 a 3.4 mPa·s)		4.0
Estearato de magnesio	1.0	1.0
20 Revestimiento de película		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3.74	3.74
Copolividona	0.75	0.75
Oxido de titanio	0.5	0.5
Sesquióxido de hierro amarillo	0.01	-
25 Sesquióxido de hierro	-	0.01
Total	135.0	135.0

Ejemplo de Prueba 1

De acuerdo con el método de paleta en la farmacopea Japonesa (50 rpm, 37°C, 900 ml de agua, n=6), el

30 comportamiento de la disolución del Compuesto A en cada uno de los tres lotes de la Preparación A (Ejemplo Comparativo) y

la Preparación B (Ejemplo) se midió. Los resultados se muestran en la Figura 1 y en la Figura 2. Además, la Tabla 3 y la Tabla 4 muestran los resultados del cálculo de cada factor de similitud.

5 Tabla 3

Factor de similitud de la Preparación A

Comparación de Z515A01 y Z515A02	43
Comparación de Z515S01 y Z515A03	29
Comparación de Z515A02 y Z515A03	45

10

Tabla 4

Factor de similitud de la Preparación B

Comparación de Z515G01 y Z515G02	81
Comparación de Z515G01 y Z515G03	98
Comparación de Z515G02 y Z515G03	85

15

Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se obtiene una tableta que muestra la variación regulada en la disolución de un ingrediente activo difícilmente soluble.

20

REIVINDICACIONES

1.- Una tableta caracterizada porque contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 50% en peso (p/p) de (S)-
5 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida con base en la tableta completa, estearato de magnesio, e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s.

10

Reg 2/9

81
233RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una tableta que muestra una variación regulada en la elusión de lote a lote que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 50% en peso (p/p), con base en la tableta 5 completa de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mPa•s.

83
234
235

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-135405.-00005-0000

Fecha: 2008-12-23 17:07:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 95,209
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2008

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218955	09/12/2008	45,848,000.00

==== CONCEPTO ====

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 56005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Edo 14656-891-031-1