CSA296832
Organizacion CSA Ltda

OPOS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 09-453382

54. **TÍTULO** FARMACO COMBINADO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

1/2

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-045382- -00000-0000
Fecha: 2009-05-06 10:30:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japón Domicilio: Osaka, Japón	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	**1. Yoshikazu OHTA** c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 3004293, Japón **3. Shinji TAKAGI** c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 3004293, Japón	**2. Toshiya TAMURA** c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 3004293, Japón

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/070026 Fecha: 5 de octubre de 2007
Publicación Internacional No. WO 2008/044782 A3 Fecha: 17 de abril de 2008

6 Título (54)
FÁRMACO COMBINADO (Folio 247)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/337

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP JP	6 de octubre de 2006 7 de marzo de 2007	2006-275841 2007-057902

9

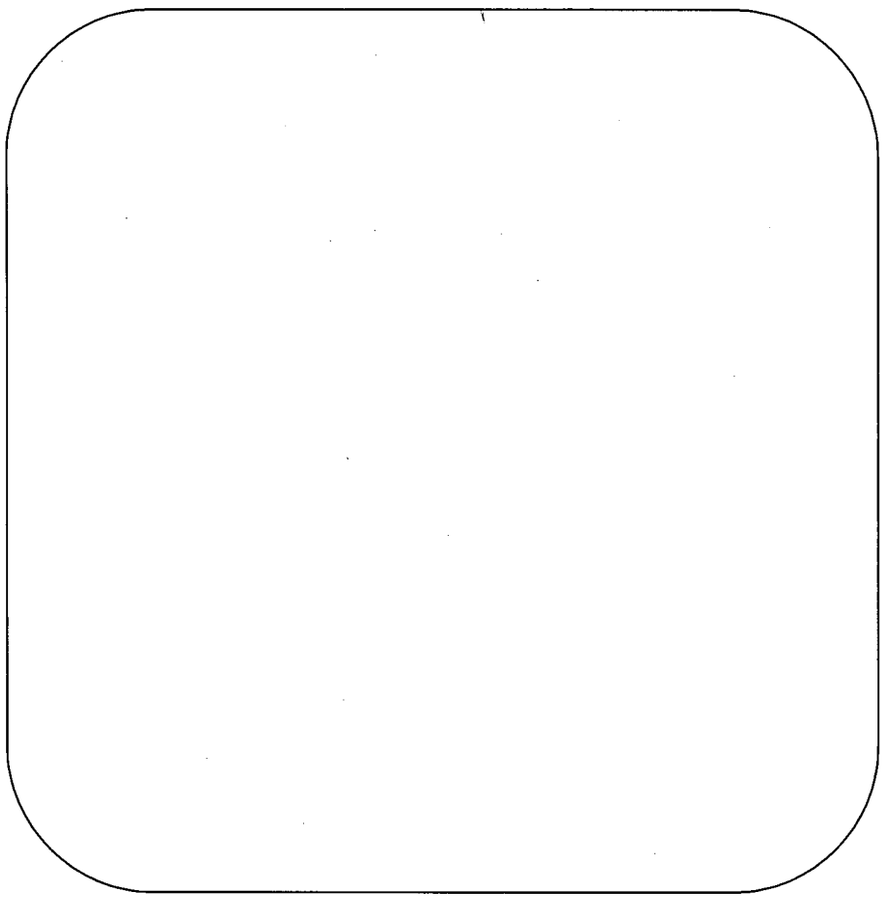
Comprobante de pago No.: 09-29,811 **Fecha:** 20 de abril de 2009
Comprobante de pago No.: 09-27,575 **Fecha:** 14 de abril de 2009
Comprobante de pago No.: 09-27,576 **Fecha:** 14 de abril de 2009

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 540.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por $50.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/044782 A3
   Descripción:
   Páginas 124 en el idioma original
   Páginas 118 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 17
   Figuras: Número (s) 9

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

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

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

14656
0 8085

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

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 obedecimiento 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 appear before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative and Court authorities, and the 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, varieties of plants and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or of domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA

© CAVELIER ABOGADOS

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

7

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOG... D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINC... CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VI... BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

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

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10.

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 K[illegible]shi
Authorized Signatory

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A[illegible]149

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

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

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
ERIORES

085749

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

11

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

CONSULADO SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

12

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

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** 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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

13

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

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

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

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

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos L

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 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

14

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.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Borrero

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB2005

CODEX JURIS CIVILIS

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Borrero
COTEJA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

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:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

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-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08FEB2005

CODEX JURIS CIVILIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

313391

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/044782 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2007/070026

(22) International Filing Date: 5 October 2007 (05.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2006-275841 6 October 2006 (06.10.2006) JP
2007-057902 7 March 2007 (07.03.2007) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **OHTA, Yoshikazu** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3004293 (JP). **TAMURA, Toshiya** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3004293 (JP). **TAKAGI, Shinji** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3004293 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 (JP).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
11 December 2008

WO 2008/044782 A3

(54) Title: COMBINATION DRUG

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical agent containing an HER2 inhibitor and a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination. The present invention provides a pharmaceutical agent containing (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton, and (2) a hormonal therapeutic agent or an anti-cancer agent in combination.

DESCRIPTION

COMBINATION DRUG

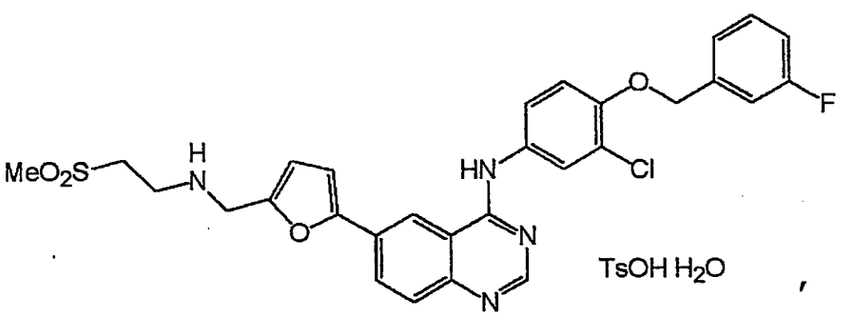
Technical Field

The present invention relates to a pharmaceutical agent comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination.

Background of The Invention

WO2005/010451 describes an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton.

WO2005/120512 describes a therapeutic use of a combination of a compound represented by the formula



which is an HER2 inhibitor, and trastuzumab etc. for breast cancer.

Disclosure of the Invention

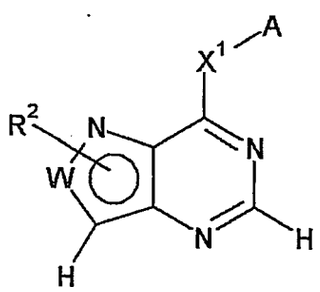
The present invention aims at providing a pharmaceutical agent comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination (hereinafter sometimes to be abbreviated as the combination drug of the present invention), which is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of cancer.

The present inventors have conducted intensive studies and found that the use of (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination shows a significant anti-cancer action as compared to use as a single agent and use of other combination

pharmaceutical agents, and further investigation resulted in the completion of the present invention. Accordingly, the present invention relates to

[1] a pharmaceutical agent comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination;

[2] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(I)

wherein W is $C(R^1)$ or N,

A is an optionally substituted aryl group or an optionally substituted heteroaryl group,

X^1 is $-NR^3-Y^1-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ or $-CHR^3-$

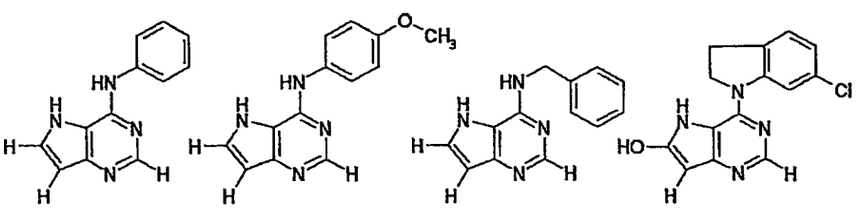
wherein R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^3 is optionally bonded to a carbon atom or a hetero atom on the aryl group or the heteroaryl group represented by A to form an optionally substituted ring structure, and

Y^1 is a single bond or an optionally substituted C_{1-4} alkylene or an optionally substituted $-O-(C_{1-4}$ alkylene$)-$,

R^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom, and R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

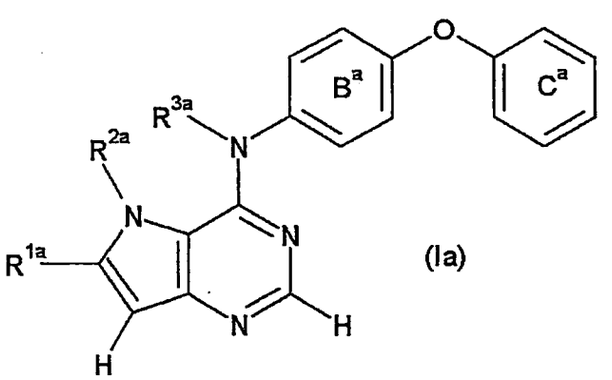
R^1 and R^2, or R^2 and R^3 are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure, (sometimes referred to

as compound (I) in the present specification), provided that the compounds represented by the formulas:



are excluded, or a salt thereof or a prodrug thereof;

[3] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by formula:



(Ia)

wherein R^{1a} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2a} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1a} and R^{2a}, or R^{2a} and R^{3a} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3a} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3a} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^a is an optionally substituted benzene ring, and

C^a is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, (sometimes referred to as compound (Ia) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[4] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof;

[5] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the anti-cancer agent is an HER2 antibody, an EGFR antibody, an EGFR inhibitor, a VEGFR inhibitor or a chemotherapeutic agent;

[6] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the anti-cancer agent is trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib or paclitaxel;

[7] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the anti-cancer agent is doxorubicin hydrochloride, irinotecan hydrochloride, 5FU, docetaxel or methotrexate;

[8] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is an HER2 antibody, an EGFR antibody, an EGFR inhibitor, a VEGFR inhibitor or a chemotherapeutic agent;

[9] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib or paclitaxel;

[10] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-

d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is doxorubicin hydrochloride, irinotecan hydrochloride, 5FU, docetaxel or methotrexate;

[11] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the hormonal therapeutic agent is an ER down-regulator;

[12] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the hormonal therapeutic agent is fulvestrant;

[13] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the hormonal therapeutic agent is fulvestrant;

[14] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], which is an agent for the prophylaxis or treatment of cancer;

[15] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [14], wherein the cancer is breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, lung cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, colorectal cancer, small intestinal cancer, esophagus cancer or gastric cancer;

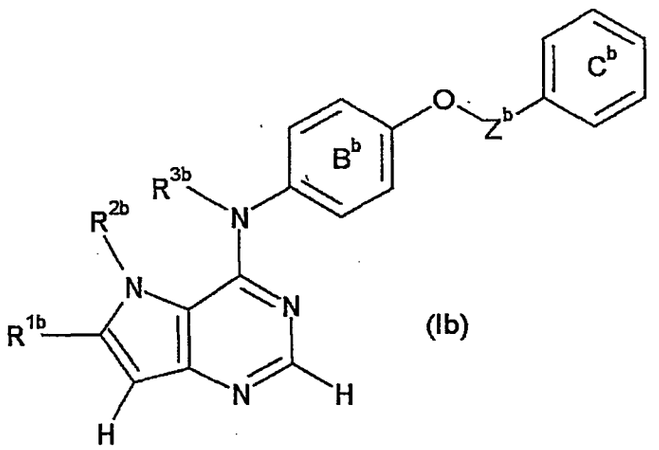
[16] a method for the prophylaxis or treatment of cancer, which comprises administering (1) an effective amount of an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) an effective amount of a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent to a mammal;

[17] use of (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of cancer, and the like.

In addition, the present invention relates to

[18] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1],

wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(Ib)

wherein R^{1b} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2b} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1b} and R^{2b}, or R^{2b} and R^{3b} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3b} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

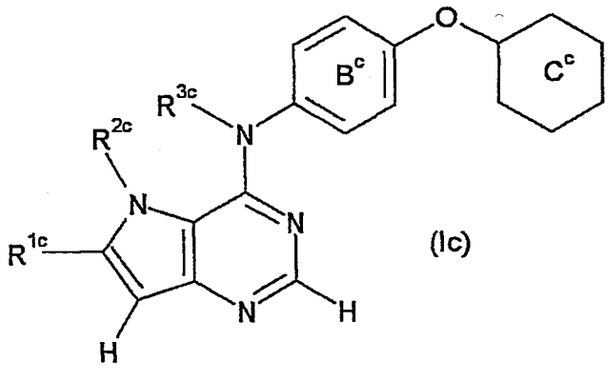
R^{3b} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^b is an optionally substituted benzene ring,

C^b is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, and

Z^b is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group (hereinafter sometimes to be referred to as compound (Ib) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[19] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(Ic)

wherein R^{1c} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2c} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1c} and R^{2c}, or R^{2c} and R^{3c} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

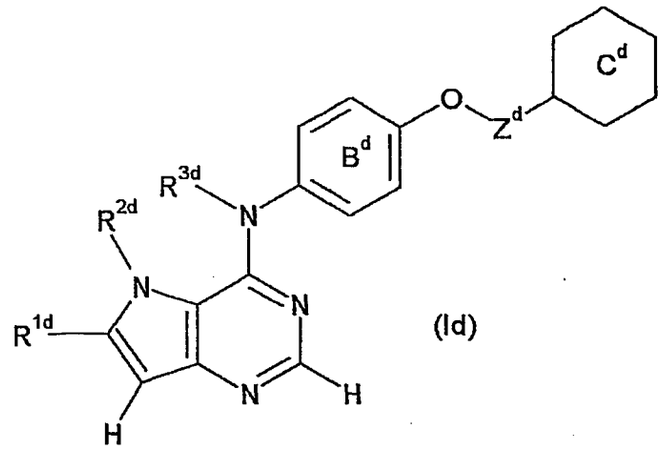
R^{3c} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3c} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^c is an optionally substituted benzene ring, and

C^c is an optionally substituted heterocyclic group (hereinafter sometimes to be referred to as compound (Ic) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[20] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(Id)

wherein R^{1d} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2d} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1d} and R^{2d}, or R^{2d} and R^{3d} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3d} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3d} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

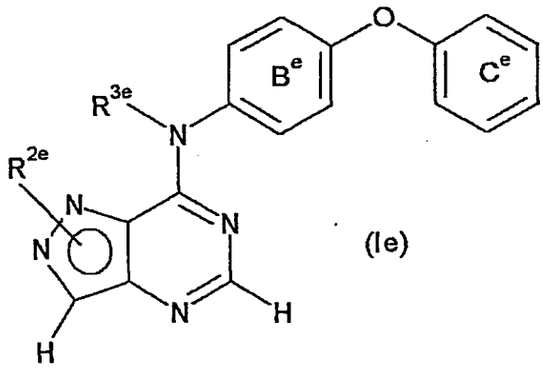
B^d is an optionally substituted benzene ring,

C^d is an optionally substituted heterocyclic group, and

Z^d is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group,

(hereinafter sometimes to be referred to as compound (Id) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[21] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(Ie)

wherein R^{2e} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{2e} and R^{3e} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

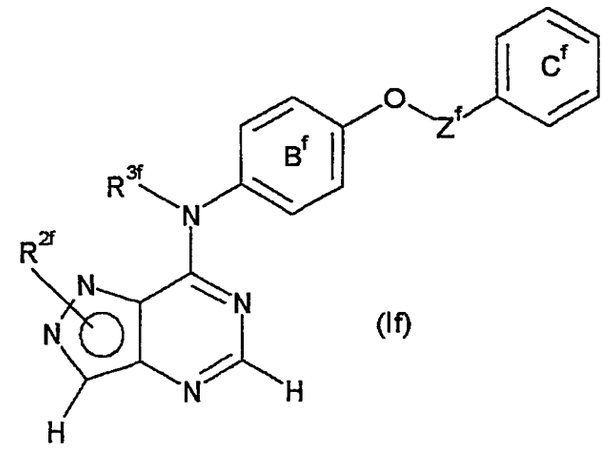
R^{3e} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3e} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^e is an optionally substituted benzene ring, and

C^e is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, (hereinafter sometimes to be referred to as compound (Ie) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[22] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(If)

wherein R^{2f} is an optionally substituted group bonded via a

carbon atom or a sulfur atom, or

R^{2f} and R^{3f} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3f} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3f} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

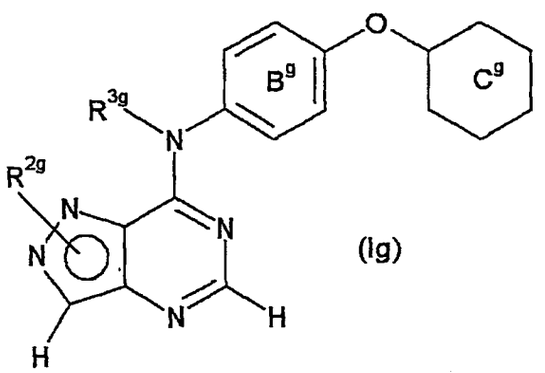
B^f is an optionally substituted benzene ring,

C^f is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, and

Z^f is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group,

(hereinafter sometimes to be referred to as compound (If) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof;

[23] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [1], wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(Ig)

wherein R^{2g} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{2g} and R^{3g} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3g} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3g} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^g is an optionally substituted benzene ring, and

C^g is an optionally substituted heterocyclic group,

(hereinafter sometimes to be referred to as compound (Ig) in the present specification) or a salt thereof or a prodrug thereof, and the like.

The present invention is explained in detail in the following.

Effect of the Invention

A pharmaceutical agent comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination is useful as a safe agent for the prophylaxis or treatment of cancer since it shows a significant anti-cancer action as compared to use as a single agent and use of other combination pharmaceutical agents.

A hormonal therapeutic agent increases the HER family molecule and enhances stimulation of the HER family molecule, thereby possibly limiting the effect. In contrast, an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton blocks HER signals. Accordingly, a pharmaceutical agent particularly comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent in combination prevents an increase in the HER family molecule as compared to use of a hormonal therapeutic agent as a single agent, and permits use of a pharmaceutical agent with a different mechanism in combination.

Brief Description of the Drawings

Fig. 1 shows the effect of a combined use of compound A and trastuzumab for the growth of HER2 high expressing human breast cancer cell line, wherein the vertical axis shows the Combination Index and the transverse axis shows Fraction affected; Fa. The effect of the combined use when Combination Index (CI) is 1 is an additive effect, when it is less than 1 is a synergistic effect, and when it is not less than 1 is a counteracting effect.

Fig. 2 shows the effect of a combined use of compound A

and trastuzumab for the tumor growth of HER2 high expressing human breast cancer cell line, wherein the vertical axis shows the tumor volume and the transverse axis shows the number of days after transplantation. The effect of the combined use was analyzed by two-way analysis of variance. (●; control group, ○; compound A, Δ; trastuzumab, □; compound A+trastuzumab)

Fig. 3 shows the effect of a combined use of compound A and trastuzumab for the tumor growth of HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor, wherein the vertical axis shows the tumor volume and the transverse axis shows the number of days after transplantation. The effect of the combined use was analyzed by two-way analysis of variance. (●; control group, ○; compound A, Δ; trastuzumab, □; compound A+trastuzumab)

Fig. 4 shows the effect of a combined use of compound A and cetuximab for the tumor growth of HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor, wherein the vertical axis shows the tumor volume and the transverse axis shows the number of days after transplantation. The effect of the combined use was analyzed by two-way analysis of variance. (●; control group, ○; compound A, Δ; cetuximab, □; compound A+cetuximab)

Fig. 5 shows the effect of a combined use of compound A and erlotinib for the tumor growth of HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor, wherein the vertical axis shows the tumor volume and the transverse axis shows the number of days after transplantation. The effect of the combined use was analyzed by two-way analysis of variance. (●; control group, ○; compound A, Δ; erlotinib, □; compound A+erlotinib)

Fig. 6 shows the effect of a combined use of compound A and paclitaxel for the tumor growth of HER2 high expressing human breast cancer cell line, wherein the vertical axis shows the tumor volume and the transverse axis shows the number of days after transplantation. The effect of the combined use was analyzed by two-way analysis of variance. (●; control group, ○; compound A, Δ; paclitaxel, □; compound A+paclitaxel)

Fig. 7 shows inhibition of BT-474 cell growth by a

combined use of compound A and fulvestrant as compared to each use as a single agent. Using SRB staining method, a cell growth inhibitory assay was performed. The transverse axis shows the concentration of each pharmaceutical agent and the vertical axis shows the number of cells (%) when a group free of addition of a pharmaceutical agent as 100%. (●; compound A alone, Δ; fulvestrant alone, □; compound A+fulvestrant)

Fig. 8 shows inhibition of MCF-7 cell growth by a combined use of compound A and fulvestrant as compared to each use as a single agent. Using SRB staining method, a cell growth inhibitory assay was performed. The transverse axis shows the concentration of each pharmaceutical agent and the vertical axis shows the number of cells (%) when a group free of addition of a pharmaceutical agent as 100%. (●; compound A alone, Δ; fulvestrant alone, □; compound A+fulvestrant)

Fig. 9 shows an increase in the HER family gene expression by a treatment with fulvestrant, where in the vertical axis shows the expression amount of each gene and the expression amount of the control group of each gene is 1. In the Figure, 4 bars in each graph for the groups of Control, compound A, fulvestrant and compound A+fulvestrant show the expression amounts of EGFR, HER2, HER3 and HER4 from the left. (open: EGFR, closed: HER2, hatched: HER3, dotted: HER4)

In the present specification, unless otherwise specified, the "aryl" in the "aryl group" and the substituents includes a monocyclic aryl group and a fused polycyclic aryl group. As the "aryl group", for example, a C_{6-18} aryl group can be mentioned. As the "C_{6-18} aryl group", for example, phenyl, biphenylyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl and acenaphthylenyl can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, the "heterocyclyl-" in the "heterocyclic group" and substituent encompasses a heteroaryl group and a saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group. In the present specification, as the "heterocyclic group" (and "heterocyclyl-" in the

substituents), for example, a 3- to 12-membered (preferably 5- to 8-membered) heterocyclic group (for example, heteroaryl group or a saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group) containing, as an atom (ring atom) constituting a ring system, one or more (preferably 1 to 4, more preferably 1 to 3, further preferably 1 or 2) hetero atoms selected from an oxygen atom, an optionally oxidized sulfur atom and a nitrogen atom and the like (preferably, an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom etc.) can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "aliphatic hydrocarbon group", a linear or branched aliphatic hydrocarbon group having 1 to 15 carbon atom (preferably, 1 to 8 carbon atom) can be mentioned. As such "aliphatic hydrocarbon group", for example, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "heteroaryl group", an aromatic monocyclic heterocyclic group (e.g., 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like) and an aromatic fused heterocyclic group (e.g., 8- to 12-membered aromatic fused heterocyclic group such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzindazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, α-carbolinyl, β-carbolinyl, γ-carbolinyl, acrydinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl,

phenathridinyl, phenathrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl and the like) and the like can be mentioned. As the aromatic fused heterocyclic group, a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is fused with a benzene ring and a heterocycle wherein the same or different two heterocycles of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group are fused are preferable.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "aliphatic heterocyclic group", for example, a 3- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) aliphatic heterocyclic group such as oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, dihydro-1,2,4-oxadiazolyl and the like, and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{1-8} alkyl group", for example, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, t-pentyl, neopentyl, n-hexyl, i-hexyl, n-heptyl and n-octyl and the like can be mentioned, with preference given to a C_{1-6} alkyl group. In the present specification, moreover, unless otherwise specified, as the "C_{1-4} alkyl group", for example, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl and i-butyl can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{2-8} alkenyl group", for example, vinyl, (1- or 2-)propenyl, (1-, 2- or 3-)butenyl, pentenyl, octenyl and (1, 3-)butadienyl can be mentioned, with preference given to a C_{2-4} alkenyl group.

In the present specification, unless otherwise specified,

as the "C_{2-8} alkynyl group", for example, ethynyl, (1- or 2-)propynyl, (1-, 2- or 3-)butynyl, pentynyl and octynyl can be mentioned, with preference given to a C_{2-4} alkynyl group.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{3-8} cycloalkyl group", for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl can be mentioned, with preference given to a C_{3-6} cycloalkyl group.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{1-4} alkylene", for example, methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene and propylene and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "-O-(C_{1-4} alkylene)-", for example, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-OCH(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2CH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2CH_2-$ and $-OCH_2C(CH_3)_2-$ and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{6-18} aryl-carbonyl group", for example, benzoyl, naphthoyl, anthrylcarbonyl, phenanthrylcarbonyl and acenaphthylenylcarbonyl and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group", for example, benzylcarbonyl, 3-phenylpropionyl, 2-phenylpropionyl, 4-phenylbutyryl and 5-phenylpentanoyl and the like can be mentioned.

In the present specification, unless otherwise specified, as the "halogen", fluorine, chlorine, bromine and iodine can be mentioned.

As the "5- to 8-membered heterocyclyl-carbonyl group containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom", "a 5- to 8-membered cyclic amino-carbonyl group optionally having 1 or 2 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur

atom" is preferable, for example, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, thiomorpholin-4-ylcarbonyl and the like can be mentioned.

In the above-mentioned formula, as the "aryl group" for A, a C_{6-18} aryl group is preferable, and phenyl is more preferable.

The "aryl group" and "heteroaryl group" for A is optionally substituted by a group represented by the formula -Y^2-B wherein Y^2 is a single bond, -O-, -O-(C_{1-3} alkylene)- (preferably -OCH_2-), -NH- or -S-, and B is an aryl group, a heterocyclic group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a carbamoyl group, a ureido group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group or a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted.

As Y^2, a single bond, -O- or -OCH_2- is preferable, and -O- or -OCH_2- is more preferable. particularly -O- is preferable.

As the "aryl group" for B, a C_{6-18} aryl group is preferable, and phenyl is more preferable.

As the "heterocyclic group" for B, the aforementioned "5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group" is preferable, and pyridyl is more preferable.

The "aryl group", "heterocyclic group", "C_{6-18} aryl-carbonyl group" or "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group" for B may have, for example, 1 to 5, the same or different substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl, hydroxy, optionally halogenated C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxymethyl, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-carbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxy-carbonyl, cyano, carbamoyl, sulfamoyl, nitro, amino, C_{1-4} alkyl-carbonylamino, C_{1-4} alkoxy-carbonylamino and C_{1-4} alkyl-sulfonylamino, at any substitutable position(s). As the substituent of the "aryl group" for B, halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl, optionally halogenated C_{1-4} alkoxy and the like are preferable and, for example, fluorine, chlorine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and the like can be

mentioned. Of these, optionally halogenated C_{1-4} alkyl (e.g., trifluoromethyl) and the like are preferable.

The "aryl group" and "heteroaryl group" for A may further have, besides the above-mentioned a group represented by the formula $-Y^2-B$, 1 to 5, the same or different substituents at substitutable optional position(s). As such substituent, substituents similar to those exemplified for the "aryl group" or "heterocyclic group" for B can be mentioned. As such substituent, halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and the like are preferable, such as chlorine, methyl and the like can be mentioned. Of these, halogen (e.g., chlorine) is preferable.

As A, for example, 3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl, 3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl, 3-methyl-4-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl, 3-chloro-4-(3-chlorophenoxy)phenyl, 3-chloro-4-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl and the like can be mentioned. Of these, 3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl and the like are preferable.

As the "aliphatic hydrocarbon group" for R^3, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group and a C_{3-8} cycloalkyl group are preferable.

The "aliphatic hydrocarbon group" for R^3 is optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl-carbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxy-carbonyl, cyano, carbamoyl, sulfamoyl, nitro, amino, C_{1-4} alkyl-carbonylamino, C_{1-4} alkoxy-carbonylamino and C_{1-4} alkyl-sulfonylamino.

The "C_{1-4} alkylene" and "-O-(C_{1-4} alkylene)-" for Y^1 are optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl-carbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxy-carbonyl, cyano, carbamoyl, sulfamoyl, nitro, amino, C_{1-4} alkyl-carbonylamino, C_{1-4} alkoxy-carbonylamino and C_{1-4} alkyl-sulfonylamino.

As X^1, $-NR^3-$ wherein R^3 is as defined above is preferable.

As R^3, a hydrogen atom is preferable.

As W, $C(R^1)$ is preferable.

As R^1, a hydrogen atom is preferable.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^1, a group of the formula $-X^2-R^4$ can be mentioned, wherein X^2 is a single bond, -NH- or -O-, and R^4 is a hydrogen atom, a cyano group, or a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted.

The "C_{1-8} alkyl group", "C_{2-8} alkenyl group", "C_{2-8} alkynyl group", "C_{1-8} alkyl-carbonyl group", "C_{3-8} cycloalkyl group", "C_{6-18} aryl group", "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group", "C_{6-18} aryl-carbonyl group", "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group", "heterocyclic group", "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group", "heterocyclyl-carbonyl group" and "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group" are, for example, optionally substituted by one or more (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) substituent(s) selected from the group consisting of

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered

heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom)

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl (hereinafter to be sometimes to be referred to as substituent group T).

In these formulas, m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4,

Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$, and

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$. In these formulas, $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by one or more (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) substituents selected from, for example, halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$.

In these formulas, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, or R^6 and R^7 form a ring together with a nitrogen atom. In these formulas, moreover, R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl and R^9 is C_{1-4} alkyl. When R^6 and R^7 form a ring together with a nitrogen atom, as the nitrogen-containing heterocyclic group, for example, a 3- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) aliphatic heterocyclic group such as azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, heptamethyleneimino, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, homopiperazinyl and the like, and the like can be mentioned.

As X^2, a single bond is preferable.

As R^4, a hydrogen atom or a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{6-18} aryl group or heterocyclic group, each of which is optionally substituted is preferable. As the "C_{6-18} aryl group" for R^4, phenyl is preferable. As the "heterocyclic group" for R^4, the aforementioned "5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group" is preferable, and furyl is more preferable.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted, can be mentioned.

The "C_{1-8} alkyl group", "C_{2-8} alkenyl group", "C_{2-8} alkynyl group", "C_{1-8} alkyl-carbonyl group", "C_{1-8} alkyl-sulfonyl group", "C_{3-8} cycloalkyl group", "C_{6-18} aryl group", "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group", "C_{6-18} aryl-carbonyl group", "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group", "C_{6-18} aryl-sulfonyl group", "heterocyclic group", "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group", "heterocyclyl-carbonyl group" and "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group" are optionally substituted by, for example, one or more (preferably 1 to 5, more preferably 1 to 3) substituents selected from the above-mentioned substituent group T.

As R^2, a hydrogen atom or a C_{1-8} alkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group or heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, each of which is optionally substituted, is preferable. Particularly, optionally substituted C_{1-8} alkyl group and the like are preferable and, for example, ethyl substituted at the 2-position and the like can be mentioned. As the substituent

of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group, (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ in the above-mentioned substituent group T and the like are preferable, particularly that wherein m is 0, Z^2 is $-NR^8-CO-$ or $-O-$ and Q is hydroxy, namely, $-O-(CH_2)_n-OH$ or $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) and the like are preferable. Particularly, $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) is preferable. In these formulas, R^8 is preferably a hydrogen atom and n is preferably 2. As the $(CH_2)_n$ moiety, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$ and the like can be mentioned and $-CH_2-C(CH_3)_2-$ and the like are preferable.

As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group for R^2, (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) of the above-mentioned substituent group T and the like are preferable, particularly that wherein m is 0, Z_2 is $-NR^8-CO-$ or $-O-$, and Z_1 is $-SO_2-$, namely, $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) or $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) ($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) and the like are preferable. In these formulas, R^8 is preferably a hydrogen atom, and n is preferably 1 or 2. As the $(CH_2)_n$ moiety, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ and the like can be mentioned. As the optionally halogenated C_{1-4} alkyl moiety, for example, methyl, tert-butyl and the like can be mentioned.

As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group for R^2, for example, $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-CH_2-SO_2-CH_3$, $-NH-CO-C(CH_3)_2-SO_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-SO_2-C(CH_3)_3$ and the like can be mentioned, and $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ and the like are preferable.

As the "C_{6-18} aryl group" for R^2, phenyl is preferable. As the "C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group" for R^2, benzyl is preferable. As the "C_{6-18} aryl-carbonyl group" for R^2, benzoyl is preferable. As the "C_{6-18} aryl-sulfonyl group" for R^2, phenylsulfonyl is preferable. As the "heterocyclic group" or "heterocyclyl-" of "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group",

"heterocyclyl-carbonyl group" and "heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group" for R^2, the aforementioned "5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group" or the aforementioned "aliphatic heterocyclic group" is preferable, and furyl or tetrahydrofuryl is more preferable.

In the substituents that a group represented by R^2 may have, when R^6 and R^7 form a ring together with a nitrogen atom, the "ring" optionally further has 1 to 5 (preferably 1 to 3) the same or different substituents. As such substituents, substituents similar to those exemplified for "aryl group" or "heterocyclic group" for B can be mentioned.

The aforementioned "carbamoyl group" and "ureido group" optionally have 1 or 2 optionally substituted C_{1-8} alkyl group (s). Alternatively, the "carbamoyl group" and "ureido group" may have two substituents and they may form an optionally substituted ring, together with the adjacent nitrogen atom. As the "ring" of the "optionally substituted ring", rings similar to those formed by R^6 and R^7 together with a nitrogen atom as exemplified above can be mentioned. As the "substituent" of the "optionally substituted C_{1-8} alkyl group" and as the "substituent" of the "optionally substituted ring", groups similar to the substituents of the above-mentioned substituent group T can be mentioned.

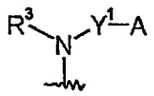
As the "optionally substituted carbamoyl group", carbamoyl, C_{1-8} alkylcarbamoyl, di(C_{1-8} alkyl)carbamoyl, C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkylcarbamoyl, azetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, thiomorpholin-4-ylcarbonyl, (C_{1-4} alkyl)piperidin-1-ylcarbonyl, (C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl)piperidin-1-ylcarbonyl and the like can be mentioned.

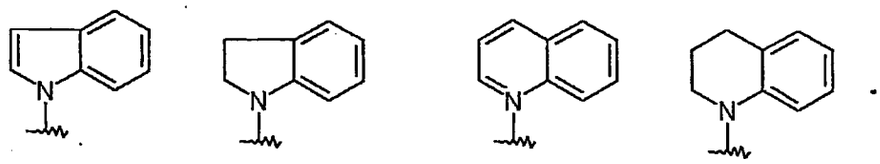
As the "optionally substituted ureido group", ureido, 3-(C_{1-8} alkyl)ureido, 3,3-di(C_{1-8} alkyl)ureido, 3-(C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl)ureido, azetidine-1-ylcarbonylamino, pyrrolidin-1-ylcarbonylamino, piperidin-1-ylcarbonylamino, piperazin-1-ylcarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, thiomorpholin-4-

40.

ylcarbonylamino, (C_{1-4} alkyl)piperidin-1-ylcarbonylamino, (C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl)piperidin-1-ylcarbonylamino and the like can be mentioned.

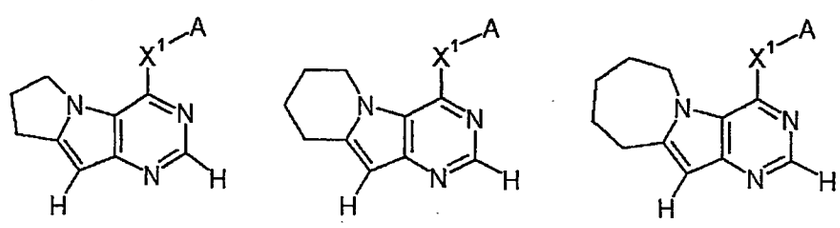
As the "ring structure" of the optionally substituted ring structure formed by R^3 bonded to a carbon atom or a hetero atom on the aryl group or the heteroaryl group represented by A, a saturated or unsaturated (preferably saturated) 4- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) nitrogen-containing heterocycle can be mentioned. Specifically,


is



The "ring structure" may have 1 to 5 (preferably 1 to 3, more preferably 1 or 2) the same or different substituents at any substitutable position(s). As such substituents, substituents similar to those exemplified for "aryl group" or "heterocyclic group" for B can be mentioned.

As the "ring structure" of the optionally substituted ring structure formed by R^1 and R^2 bonded to each other, a saturated or unsaturated (preferably saturated) 4- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) heterocycle can be mentioned. When R^1 and R^2 are bonded to form an optionally substituted ring structure, for example,

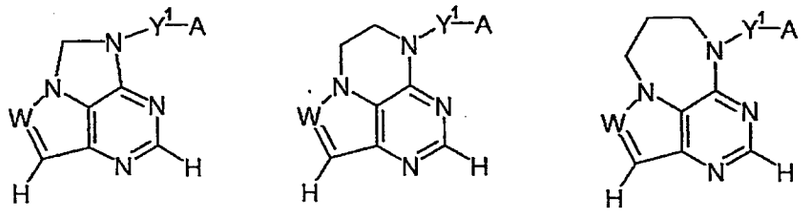


wherein each symbol is as defined above, and the like can be mentioned.

As the "ring structure" of the optionally substituted

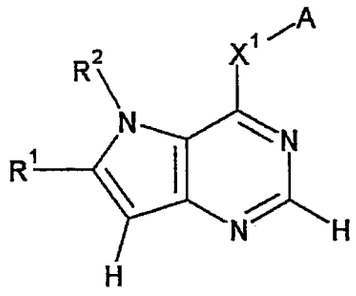
41.

ring structure formed by R^2 and R^3 bonded to each other, a saturated or unsaturated (preferably saturated) 4- to 8-membered (preferably 5- to 7-membered) heterocycle can be mentioned. When R^2 and R^3 are bonded to form an optionally substituted ring structure, for example,



wherein each symbol is as defined above, and the like can be mentioned. The "ring structure" formed by R^1 and R^2, or R^2 and R^3 bonded to each other may have 1 to 5 (preferably 1 to 3, more preferably 1 or 2) the same or different substituents selected from the above-mentioned substituent group T at any substitutable position(s).

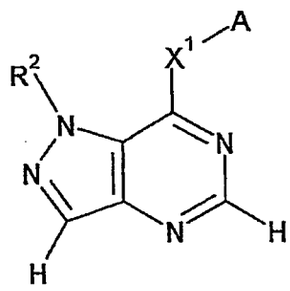
When W is $C(R^1)$, compound (I) is represented by the following formula (IA):



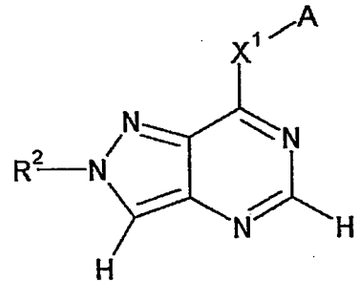
(IA)

wherein each symbol is as defined above.

When W is N, compound (I) is represented by the following formula (IB) or (IC):



(IB)



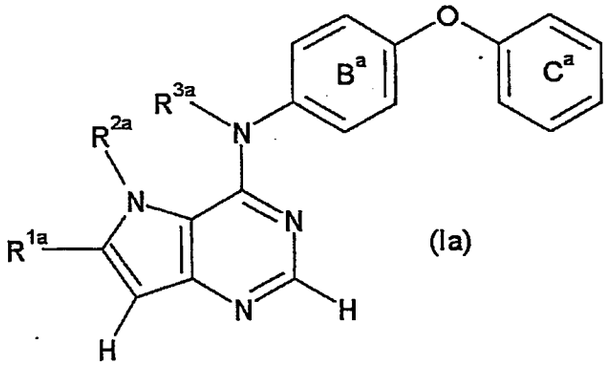
(IC)

wherein each symbol is as defined above.

Specifically, as compound (I) or a salt thereof or a prodrug thereof, the following compounds (Ia) - (Ik) or a salt thereof or a prodrug thereof and the like are preferably used.

[Compound (Ia)]

A compound represented by the formula:



(Ia)

wherein R^{1a} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2a} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1a} and R^{2a}, or R^{2a} and R^{3a} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3a} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3a} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^a is an optionally substituted benzene ring, and

C^a is an optionally substituted C_{6-18} aryl group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^{1a}, those similar

to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^1 can be used.

As R^{1a}, a hydrogen atom is preferable.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2a}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" constructed by R^{1a} and R^{2a}, or R^{2a} and R^{3a} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" constructed by R^1 and R^2, or R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3a}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" constructed by R^{3a} bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group, "optionally substituted ring structure" constructed by R^3 bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As R^{3a}, a hydrogen atom is preferable.

As the substituent of the "optionally substituted benzene ring" for B^a, for example, 1 to 5, the same or different substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl, hydroxy, optionally halogenated C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxymethyl, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-carbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxy-carbonyl, cyano, carbamoyl, sulfamoyl, nitro, amino, C_{1-4} alkyl-carbonylamino, C_{1-4} alkoxy-carbonylamino and C_{1-4} alkyl-sulfonylamino are used.

As the substituent of the "optionally substituted benzene ring" for B^a, halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and the like are preferable and, for example, chlorine, methyl and the like can be mentioned. Of these, halogen (e.g., chlorine) is preferable. As B^a, a benzene ring wherein the 1-position of the ring is the carbon atom bonded to N and the 3-position is

substituted by chlorine or methyl (preferably chlorine) and the like can be mentioned.

As the "C_{6-18} aryl group" of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a, for example, phenyl, biphenylyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl and the like are used. Of these, phenyl is preferable.

As the "substituent" of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "substituent" of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a, halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl, optionally halogenated C_{1-4} alkoxy and the like are preferable and, for example, chlorine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy and the like can be mentioned. Of these, optionally halogenated C_{1-4} alkyl (e.g., trifluoromethyl) and the like are preferable.

As C^a, for example, 3-(trifluoromethyl)phenyl, 3-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chlorophenyl and the like can be mentioned. Of these, 3-(trifluoromethyl)phenyl and the like are preferable.

As R^{2a}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$ or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$ or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ may be replaced by $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bond to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As R^{2a}, optionally substituted C_{1-8} alkyl group and the like are preferable and, for example, ethyl substituted at the 2-position and the like can be mentioned. As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group, (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ in the above-mentioned substituent group and the like are preferable, particularly that wherein m is 0, Z^2 is $-NR^8-$

46.

CO- or -O- and Q is hydroxy, namely, $-O-(CH_2)_n-OH$ or $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) and the like are preferable. Particularly, $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) is preferable. In these formulas, R^8 is preferably a hydrogen atom and n is preferably 2. As the $(CH_2)_n$ moiety, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$ and the like can be mentioned and $-CH_2-C(CH_3)_2-$ and the like are preferable.

As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group for R^{2a}, (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) of the above-mentioned substituent group and the like are preferable, particularly that wherein m is 0, Z_2 is $-NR^8-CO-$ or $-O-$, and Z_1 is $-SO_2-$, namely, $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) or $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) ($(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl (e.g., methyl)) and the like are preferable. In these formulas, R^8 is preferably a hydrogen atom, and n is preferably 1 or 2. As the $(CH_2)_n$ moiety, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ and the like can be mentioned. As the optionally halogenated C_{1-4} alkyl moiety, for example, methyl, tert-butyl and the like can be mentioned.

As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group for R^{2a}, for example, $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-CH_2-SO_2-CH_3$, $-NH-CO-C(CH_3)_2-SO_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-SO_2-C(CH_3)_3$ and the like can be mentioned, and $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ and the like are preferable.

As compound (Ia), a compound wherein

B^a is a benzene ring optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl and C_{i-4} alkoxy;

C^a is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from (i) halogen, (ii) optionally halogenated C_{1-4} alkyl, (iii) hydroxy-C_{1-4} alkyl, (iv) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1

47

to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like), (v) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy, (vi) C_{1-4} alkyl-carbonyl, (vii) cyano, (viii) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl and (ix) C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

R^{1a} is

(i) a hydrogen atom,

(ii) a cyano group, or

(iii) a C_{1-4} alkyl group or a C_{2-4} alkenyl group, each of which is optionally substituted by $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$;

R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

48

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

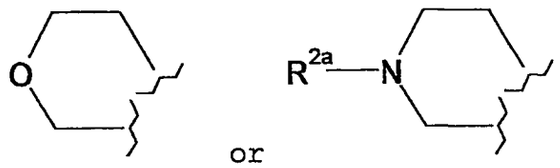
(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, $(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is

optionally replaced by -CH=CH-; and

R^{3a} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^{1a} and R^{2a} are optionally bonded to form



or

R^{2a} and R^{3a} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene optionally substituted by an imino group is preferable.

As R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferable, and a hydrogen atom is particularly preferable.

As R^{2a}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by -CH=CH-),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, is preferable.

As R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferable, and a hydrogen atom is particularly preferable.

As compound (Ia), moreover, a compound wherein

B^a is a benzene ring optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

C^a is a phenyl group substituted by 1 to 5 substituents selected from (i) halogen, (ii) optionally halogenated C_{1-4} alkyl, (iii) hydroxy-C_{1-4} alkyl, (iv) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl and the like), (v) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy, (vi) cyano, and (vii) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl;

R^{1a} is a hydrogen atom;

R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

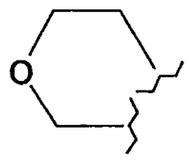
(z) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

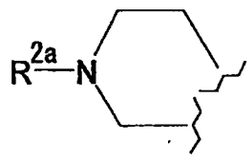
wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl or hydroxy;

R^{3a} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^{1a} and R^{2a} are optionally bonded to form



or



; and

R^{2a} and R^{3a} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene, is preferable.

Of these, as R^{2a}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group (particularly, a C_{1-8} alkyl group), each of which is substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(z) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, is preferable.

As R^{2a}, (i) a C_{5-8} alkyl group substituted by hydroxy,

S4

(ii) a C_{1-8} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) halogenated C_{1-4} alkoxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(v) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl or hydroxy,

(iii) a C_{2-8} alkenyl group optionally substituted by hydroxy, or

(iv) a C_{2-8} alkynyl group optionally substituted by hydroxy is preferable, and particularly,

as R^{2a}, (i) a C_{5-8} alkyl group substituted by hydroxy,

(ii) a C_{1-8} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) halogenated C_{1-4} alkoxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

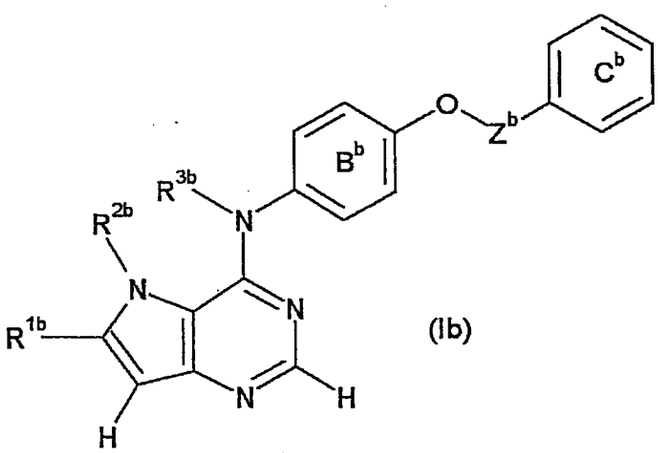
(v) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4}

alkylthio, -CO-C_{1-4} alkyl, -CO-NH-C_{1-4} alkyl, -$CONH_2$, -SO_2-C_{1-4} alkyl, -SO_2-NH-C_{1-4} alkyl, -SO_2NH_2 and the like),
wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(iii) a C_{2-8} alkenyl group optionally substituted by hydroxy, or (iv) a C_{2-8} alkynyl group optionally substituted by hydroxy is preferable, and as R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferable, and a hydrogen atom is particularly preferable.

[Compound (Ib)]

A compound represented by the formula:



(Ib)

wherein R^{1b} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,
R^{2b} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or
R^{1b} and R^{2b}, or R^{2b} and R^{3b} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,
R^{3b} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3b} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,
B^b is an optionally substituted benzene ring, C^b is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, and
Z^b is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon

atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^{1b}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^1 can be used.

As R^{1b}, a hydrogen atom is preferable.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2b}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{1b} and R^{2b}, or R^{2b} and R^{3b} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^1 and R^2, or R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3b}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3b} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As R^{3b}, a hydrogen atom is preferable.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^b, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the substituent of the "optionally substituted benzene ring" for B^b, halogen and the like are preferable and, for example, chlorine and the like can be mentioned, and halogen (e.g., chlorine) is preferable. As B^b, a benzene ring wherein the 1-position of the ring is the carbon atom bonded to N and the 3-position is substituted by chlorine and the like can be mentioned.

As the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^b, those similar to the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a can be used. As the "C_{6-18} aryl group" of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^b, phenyl is

preferable.

As the substituent of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^b, halogen and the like are preferable and, for example, fluorine and the like can be mentioned, and halogen (e.g., fluorine) is preferable.

As C^b, for example, 3-fluorophenyl and the like can be mentioned.

As the "C_{1-3} alkylene group" of the "optionally substituted C_{1-3} alkylene group" for Z^b, methylene, ethylene, trimethylene and propylene can be used. Of these, methylene is preferable.

As the "substituent" of the "optionally substituted C_{1-3} alkylene group" for Z^b, 1 to 3 substituents selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl-carbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxy-carbonyl, cyano, carbamoyl, sulfamoyl, nitro, amino, C_{1-4} alkyl-carbonylamino, C_{1-4} alkoxy-carbonylamino and C_{1-4} alkyl-sulfonylamino can be used.

As R^{2b}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As R^{2b}, optionally substituted C_{1-8} alkyl group and the like are preferable and, for example, ethyl wherein the 2-position is substituted and the like can be mentioned. As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group, (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ in the above-mentioned substituent group and the like are preferable, and particularly, that wherein m is 0, Z^2 is $-O-$ and Q is hydroxyl, namely, $-O-(CH_2)_n-OH$ and the

60

like are preferable. In the formula, n is preferably 2.

As the substituent of the optionally substituted C_{1-8} alkyl group for R^{2b}, for example, $-O-CH_2-CH_2-OH$ and the like can be mentioned.

As compound (Ib), a compound wherein

B^b is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^b is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and cyano;

R^{1b} is (i) a hydrogen atom, or

(ii) a C_{2-4} alkenyl group optionally substituted by hydroxy;

R^{2b} is

(i) a C_{1-8} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, and

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(ii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) C_{1-4} alkyl optionally having hydroxy,

(b) carboxy,

(c) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(d) 5- to 8-membered heterocyclyl-carbonyl having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which optionally has substituent(s) selected from hydroxy and C_{1-4} alkyl, and

(e) C_{1-4} alkyl-carbamoyl optionally having substituent(s)

61

selected from hydroxy and carbamoyl,

(iii) a C_{6-18} aryl-carbonyl group optionally substituted by C_{1-4} alkoxy,

(iv) a C_{6-18} aryl-sulfonyl group optionally substituted by C_{1-4} alkoxy, or

(v) a 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy, and

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

R^{3b} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^{2b} and R^{3b} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene; and

Z^b is a C_{1-3} alkylene group, is preferable.

Moreover, as compound (Ib), a compound wherein

B^b is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^b is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

R^{1b} is a hydrogen atom;

R^{2b} is a C_{1-8} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(d) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-NR^6R^7$, and

(f) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^{3b} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

Z^b is a C_{1-3} alkylene group is preferable.

Particularly, as compound (Ib), a compound wherein

B^b is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^b is a phenyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

R^{1b} is a hydrogen atom;

R^{2b} is a C_{1-8} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl, and

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

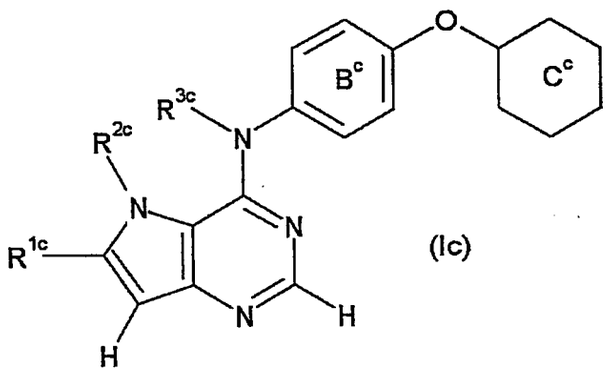
R^{3b} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

Z^b is a methylene group is preferable.

As R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferable, and a hydrogen atom is particularly preferable.

[Compound (Ic)]

A compound represented by the formula:



(Ic)

wherein R^{1c} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2c} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1c} and R^{2c}, or R^{2c} and R^{3c} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3c} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3c} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^c is an optionally substituted benzene ring, and C^c is an optionally substituted heterocyclic group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^{1c}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^1 can be used.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2c}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{1c} and R^{2c}, or R^{2c} and R^{3c} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^1 and R^2, or R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3c}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3c} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^c, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" for C^c, the aforementioned "heterocyclic group" can be used, and a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom can be particularly preferably used. Specifically, 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic groups such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl,

1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like, 3- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) aliphatic heterocyclic groups such as oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, dihydro-1,2,4-oxadiazolyl and the like can be used, and particularly, pyridyl, pyrimidinyl, piperidyl (particularly, 4-piperidyl) and the like are preferable.

As the "substituent" of the "optionally substituted heterocyclic group" for C^c, those similar to the "substituent" of the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a can be used.

As R^{2c}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) halogen,
(b) oxo,
(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,
(d) $-(CH_2)_m-Q$,
(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),
(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,
(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),
(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,
(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered

heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4,

Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As compound (Ic), a compound wherein

B^c is a benzene ring optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

C^c is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom (e.g., pyridyl, pyrimidyl, 4-piperidyl), which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(i) halogen,

(ii) C_{1-4} alkyl,

(iii) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(iv) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(v) C_{3-8} cycloalkyl-carbonyl, and

(vi) a carbamoyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) optionally halogenated C_{1-8} alkyl,

(b) C_{3-8} cycloalkyl, and

(c) C_{6-18} aryl optionally substituted by substituent(s) selected from halogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{1c} is (i) a hydrogen atom,

(ii) a C_{2-4} alkenyl group optionally substituted by hydroxy, or

(iii) a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^{2c} is

(i) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) carboxy,

(e) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, and

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(ii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl optionally having hydroxy; and

R^{3c} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^{2c} and R^{3c} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene, is preferable.

Moreover, as compound (Ic), a compound wherein

B^c is a benzene ring optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl;

C^c is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(i) C_{1-4} alkyl,

(ii) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(iii) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(iv) C_{3-8} cycloalkyl-carbonyl, and

(v) a carbamoyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) optionally halogenated C_{1-8} alkyl,

(b) C_{3-8} cycloalkyl, and

(c) C_{6-18} aryl optionally substituted by halogen;

R^{1c} is a hydrogen atom;

R^{2c} is a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) C_{1-4} alkoxy,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl, and

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group; and

R^{3c} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group, is preferable, particularly, a compound wherein R^{2c} is a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

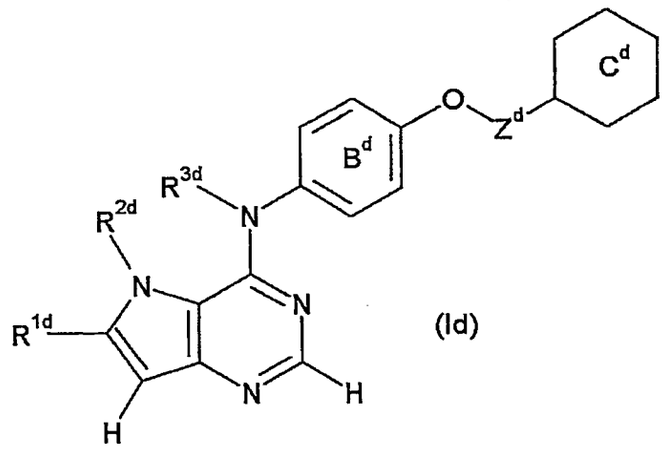
(a) $-O-(CH_2)_n-OH$, and

(b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, is preferable.

[Compound (Id)]

A compound represented by the formula



(Id)

wherein R^{1d} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2d} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1d} and R^{2d}, or R^{2d} and R^{3d} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3d} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3d} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^d is an optionally substituted benzene ring, C^d is an optionally substituted heterocyclic group, and

Z^d is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^{1d}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom" for R^1 can be used.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2d}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{1d} and R^{2d}, or R^{2d} and R^{3d} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^1 and R^2, or R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3d}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3d} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^d, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "optionally substituted heterocyclic group" for C^d, those similar to the "optionally substituted heterocyclic group" for C^c can be used.

As the "optionally substituted C_{1-3} alkylene ring" for Z^d, those similar to the "optionally substituted C_{1-3} alkylene ring" for Z^b can be used.

As R^{2d}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4,

Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom, or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As compound (Id), a compound wherein

B^d is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^d is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^{1d} is a hydrogen atom;

R^{2d} is

(i) C_{1-4} alkyl optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) C_{1-4} alkoxy

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, and

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(ii) a 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy, and

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

R^{3d} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

Z^d is a C_{1-3} alkylene group, is preferable.

Moreover, as compound (Id), a compound wherein

B^d is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^d is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^{1d} is a hydrogen atom,

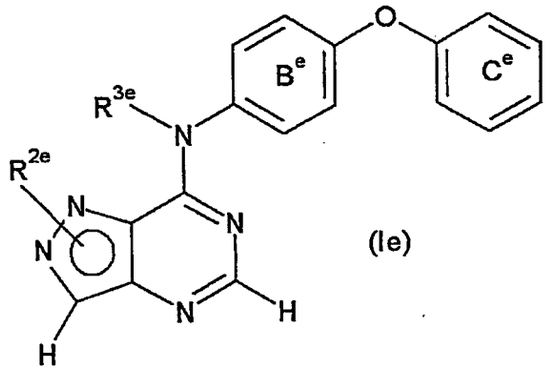
R^{2d} is a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by C_{1-4} alkoxy,

R^{3d} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

Z^d is a methylene group, is preferable.

[Compound (Ie)]

A compound represented by the formula:



(Ie)

wherein R^{2e} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

72

R^{2e} and R^{3e} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3e} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3e} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^e is an optionally substituted benzene ring, and C^e is an optionally substituted C_{6-18} aryl group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2e}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{2e} and R^{3e} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3e}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3e} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^e, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^e, those similar to the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a can be used.

As R^{2e}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl

group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4,

Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As compound (Ie), a compound wherein

B^e is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^e is a phenyl group optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl; and

R^{2e} is a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by $-O-(CH_2)_n-OH$ wherein n is an integer of 1 to 4, is preferable.

Moreover, as compound (Ie), a compound wherein

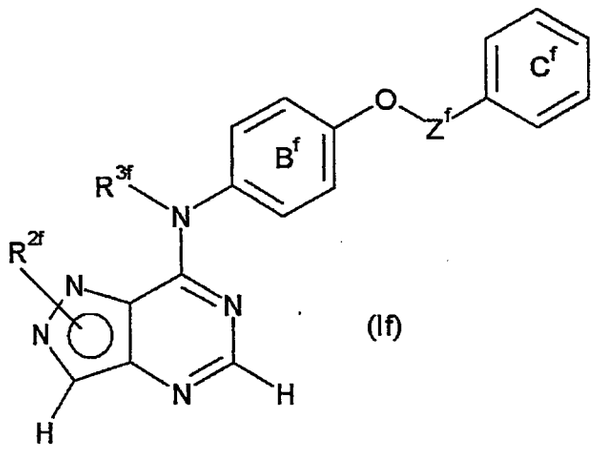
B^e is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^e is a phenyl group optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl; and

R^{2e} is a C_{1-4} alkyl group substituted by $-O-(CH_2)_n-OH$ wherein n is an integer of 1 to 4, is preferable.

[Compound (If)]

A compound represented by the formula:



(If)

wherein R^{2f} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{2f} and R^{3f} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3f} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3f} is optionally bonded to a carbon atom

of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^f is an optionally substituted benzene ring, C^f is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, and

Z^f is an optionally substituted C_{1-3} alkylene group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2f}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{2f} and R^{3f} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3f}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3f} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^f, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^f, those similar to the "optionally substituted C_{6-18} aryl group" for C^a can be used.

As the "optionally substituted C_{1-3} alkylene group" for Z^f, those similar to the "optionally substituted C_{1-3} alkylene group" for Z^b can be used.

As R^{2f}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl

group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$,

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As compound (If), a compound wherein

B^f is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^f is a phenyl group optionally substituted by halogen;

R^{2f} is

(i) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) hydroxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(d) $-NR^8-(CH_2)_n$-heterocyclic group (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom), and

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(ii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) C_{1-4} alkyl optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl, $-NR^8-(CH_2)_n$-heterocyclic group (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) and $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, and

(b) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) carboxy,

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

R^{3f} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

Z^f is a C_{1-3} alkylene group; or

R^{2f} and R^{3f} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene, is preferable.

As R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferably, and a hydrogen atom is particularly preferable.

Moreover, as compound (If), a compound wherein

B^f is a benzene ring optionally substituted by halogen;

C^f is a phenyl group optionally substituted by halogen;

R^{2f} is a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) hydroxy, and

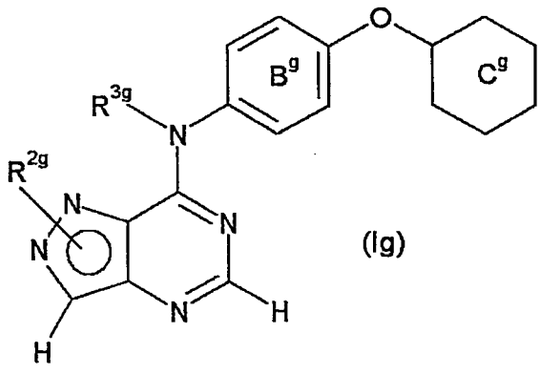
(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ wherein n is an integer of 1 to 4;

R^{3f} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

Z^f is methylene, is preferable, and particularly, a compound wherein R^{2f} is a C_{1-4} alkyl group substituted by $-O-(CH_2)_n-OH$ wherein n is an integer of 1 to 4, is preferable.

[Compound (Ig)]

A compound represented by the formula:



(Ig)

wherein R^{2g} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{2g} and R^{3g} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3g} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^{3g} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^g is an optionally substituted benzene ring, and C^g is an optionally substituted heterocyclic group.

As the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^{2g}, those similar to the "optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom" for R^2 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{2g} and R^{3g} bonded to each other, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^2 and R^3 bonded to each other can be used.

As the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^{3g}, those similar to the "optionally substituted aliphatic hydrocarbon group" for R^3 can be used.

As the "optionally substituted ring structure" formed by R^{3g} and a carbon atom of the adjacent phenyl group, those similar to the "optionally substituted ring structure" formed by R^3 and a carbon atom of the adjacent phenyl group can be used.

As the "optionally substituted benzene ring" for B^g, those similar to the "optionally substituted benzene ring" for B^a can be used.

As the "optionally substituted heterocyclic group" for C^g, those similar to the "optionally substituted heterocyclic group" for C^c can be used.

As R^{2g}, a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-

80.

carbonyl group, each of which is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) halogen,

(b) oxo,

(c) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ alkoxy, and

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ alkyl

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4,

Q is hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ or $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 is $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, or $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ are optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and hydroxy, and when m or n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_m$ and $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$.

R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^6 and R^7 are bonded to form, together

with a nitrogen atom, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic group,

R^8 is a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and R^9 is C_{1-4} alkyl, is preferable.

As compound (Ig), a compound wherein

B^g is a benzene ring optionally substituted by C_{1-4} alkyl;

C^g is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by C_{1-4} alkyl;

R^{2g} is

(i) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by hydroxy,

(ii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) nitro,

(b) amino,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ alkyl, and

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy,

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group;

R^{3g} is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^{2g} and R^{3g} are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene, is preferable.

As compound (Ig), a compound wherein

R^{2g} is

(i) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) nitro,

(b) amino,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ alkyl, and

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(ii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy,

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, is preferable.

As R^8, a hydrogen atom, methyl, ethyl and the like are preferable, and a hydrogen atom is particularly preferable.

[Compound (Ih)]

A compound (I) selected from the following (A) to (H).

(A) A compound (I) wherein W is $C(R^1)$;

A is a phenoxy-C_{6-18} aryl group wherein the phenyloxy moiety is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(i) halogen,

(ii) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(iii) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(iv) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1

to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like),

(v) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(vi) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(vii) cyano,

(viii) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(ix) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, carboxy and C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is

(i) a hydrogen atom,

(ii) a cyano group, or

(iii) a C_{1-4} alkyl group or a C_{2-4} alkenyl group, each of which is optionally substituted by $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$;

R^2 is (i) a hydrogen atom or

(ii) a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

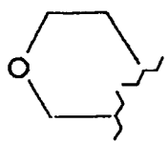
(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl,

$-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, $(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy, and when n is not less than 2, and a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by -CH=CH-; or

R^1 and R^2 are optionally bonded to form



R^2 and $R^{3'}$ are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene optionally substituted by an imino group,

particularly preferably, R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group (particularly, a C_{1-8} alkyl group), each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by -CH=CH-),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and

R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group.

(B) A compound (I) wherein W is $C(R^1)$;

A is a phenyl-C_{1-3} alkoxy-C_{6-18} aryl group wherein the phenyl moiety is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen, optionally halogenated C_{1-4} alkyl and cyano, and

the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen, C_{1-4} alkyl optionally having hydroxy and C_{1-4} alkoxy;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is (i) a hydrogen atom, or

(ii) a C_{1-4} alkyl group or a C_{2-4} alkenyl group, each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) amino, and

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(iii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) amino,

(b) carboxy,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl, and

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2-CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by -CH=CH-, or

(iv) a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^2 is (i) a hydrogen atom,

(ii) a C_{1-8} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, and

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(iii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) C_{1-4} alkyl optionally having hydroxy,

(b) carboxy,

(c) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(d) 5- to 8-membered heterocyclyl-carbonyl having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which optionally has substituent(s) selected from hydroxy and C_{1-4} alkyl, and

(e) C_{1-4} alkyl-carbamoyl optionally having substituent(s) selected from hydroxy and carbamoyl,

(iv) a C_{6-18} aryl-carbonyl group optionally substituted by C_{1-4} alkoxy,

(v) a C_{6-18} aryl-sulfonyl group optionally substituted by C_{1-4} alkoxy, or

(vi) a 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy, and

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl; or

R^2 and $R^{3'}$ are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene.

(C) A compound (I) wherein W is $C(R^1)$;

A is a 5- to 8-membered heterocycleoxy-C_{6-18} aryl group

containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the heterocycleoxy moiety is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from

(i) halogen,

(ii) C_{1-4} alkyl,

(iii) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(iv) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(v) C_{3-8} cycloalkyl-carbonyl, and

(vi) a carbamoyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) optionally halogenated C_{1-8} alkyl,

(b) C_{3-8} cycloalkyl, and

(c) C_{6-18} aryl optionally substituted by substituent(s) selected from halogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is (i) a hydrogen atom,

(ii) a C_{1-4} alkyl group or a C_{2-4} alkenyl group, each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) amino,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, and

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$,

(iii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) C_{1-4} alkyl optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl and

90.

$-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(b) amino,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) carboxy, and

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iv) a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^2 is (i) a hydrogen atom,

(ii) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) halogen,

(b) hydroxy,

(c) C_{1-4} alkoxy,

(d) carboxy,

(e) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, and

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iii) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl optionally having hydroxy; or

R^2 and $R^{3'}$ are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene.

(D) A compound (I) wherein W is $C(R^1)$;

A is 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-3} alkoxy-C_{6-18} aryl group containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

wherein the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by halogen;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^1 is (i) a hydrogen atom or

(ii) a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom;

R^2 is (i) a hydrogen atom,

(ii) C_{1-4} alkyl optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) C_{1-4} alkoxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, and

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iii) a 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) carboxy, and

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl.

(E) A compound (I) wherein W is N;

A is a phenoxy-C_{6-18} aryl group wherein the phenyloxy moiety is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from optionally halogenated C_{1-4} alkyl and cyano, and

the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^2 is (i) a hydrogen atom or

(ii) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by $-O-(CH_2)_n-OH$ wherein n is an integer of 1 to 4.

(F) A compound (I) wherein W is N;

A is a phenyl-C_{1-3} alkoxy-C_{6-18} aryl group wherein the phenyl moiety is optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen and cyano, and

the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by 1 to 5 substituents selected from halogen and C_{1-4} alkyl;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;

R^2 is (i) a hydrogen atom,

(ii) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) hydroxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(d) $-NR^8-(CH_2)_n$-heterocyclic group (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom), and

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(iii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by C_{1-4} alkyl optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n$-heterocyclic group (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom) and $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, wherein n is an integer of 1 to 4 and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or

(iv) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by 1 to 5 substituents selected from the group consisting of

(a) carboxy,

(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group; or

R^2 and $R^{3'}$ are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene.

(G) A compound (I) wherein W is N;

A is a 5- to 8-membered heterocycleoxy-C_{6-18} aryl group containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the heterocycleoxy

moiety is optionally substituted by C_{1-4} alkyl, and
the C_{6-18} aryl moiety is optionally further substituted by C_{1-4} alkyl;
X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group;
R^2 is (i) a hydrogen atom,
(ii) a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by hydroxy,
(iii) a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from
(a) nitro,
(b) amino,
(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,
(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,
(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,
(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ alkyl, and
(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,
wherein m is an integer of 0 to 4, n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or
(iv) a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group optionally substituted by substituent(s) selected from
(a) carboxy,
(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and
(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,
wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group; and
R^2 and $R^{3'}$ are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene.

(H) A compound (I) wherein W is CH;
A is a C_{6-18} aryl group optionally substituted by substituent(s) selected from
(a) carboxy,
(b) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,
(c) a 5- to 8-membered heterocyclyl-carbonyl group containing

1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom (preferably, a 5- to 8-membered cyclic amino-carbonyl group optionally having 1 or 2 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom), which is optionally substituted by C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl,

(d) a carbamoyl group optionally substituted by C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl, and

(e) a ureido group optionally substituted by C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl;

X^1 is $-NR^{3'}-$ wherein $R^{3'}$ is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

R^2 is a hydrogen atom.

[Compound (Ii)]

A compound (I) wherein A is a C_{6-18} aryl group substituted by substituent(s) selected from

(i) a phenoxy group substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(g) cyano,

(h) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(i) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(ii) a phenyl-C_{1-3} alkoxy group substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(g) cyano,

(h) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(i) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(iii) a 5- to 8-membered heterocycleoxy group containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(g) cyano,

(h) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(i) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(iv) 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-3} alkoxy containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered

heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl, triazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) C_{1-4} alkyl-carbonyl,

(g) cyano,

(h) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(i) C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

wherein the C_{6-18} aryl group is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

R^1 is a hydrogen atom;

R^2 is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

97

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

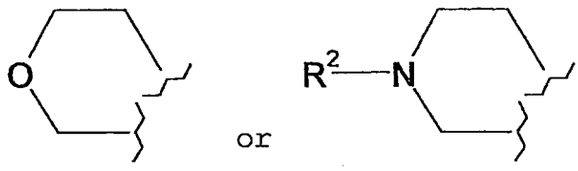
(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

$(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy, and when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by $-CH=CH-$;

R^3 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^1 and R^2 are optionally bonded to form



R^2 and R^3 are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene optionally substituted by an imino group,

particularly preferably, R^2 is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group (particularly, a C_{1-8} alkyl group), each of which is optionally substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) carboxy,

(c) cyano,

(d) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ alkyl,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(t) $-NR^8-CO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by optionally halogenated C_{1-4} alkyl or hydroxy),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

99

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (when n is not less than 2, a subset $-CH_2CH_2-$ of $(CH_2)_n$ is optionally replaced by -CH=CH-),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ alkyl,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ alkyl,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(ll) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group) (preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-O-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group.

[Compound (Ij)]

A compound (I) wherein

A is a C_{6-18} aryl group substituted by substituent(s) selected from

(i) a phenoxy group substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,
(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,
(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl and the like),
(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,
(f) cyano,
(g) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and
(h) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(ii) a phenyl-C_{1-3} alkoxy group substituted by 1 to 5 substituents selected from
(a) halogen,
(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,
(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl and the like),
(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,
(f) cyano,
(g) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and
(h) C_{1-4} alkoxy-carbonyl,

(iii) a 5- to 8-membered heterocycleoxy group containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is substituted by 1 to 5 substituents selected from
(a) halogen,
(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,
(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,
(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl, said 5- to 8-membered heterocycle has 1

to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) cyano,

(g) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(h) C_{1-4} alkoxy-carbonyl, and

(iv) 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-3} alkoxy containing 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, which is substituted by 1 to 5 substituents selected from

(a) halogen,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkyl,

(c) hydroxy-C_{1-4} alkyl,

(d) heterocyclyl-C_{1-4} alkyl (preferably, 5- to 8-membered heterocyclyl-C_{1-4} alkyl having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, such as imidazolyl and the like),

(e) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(f) cyano,

(g) carbamoyl optionally substituted by C_{1-8} alkyl, and

(h) C_{1-4} alkoxy-carbonyl;

wherein the C_{6-18} aryl group is optionally further substituted by 1 to 4 substituents selected from halogen and optionally halogenated C_{1-4} alkyl;

R^1 is a hydrogen atom;

R^2 is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group, each of which is substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

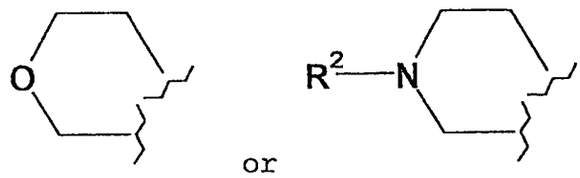
(z) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl or hydroxy;

R^3 is a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; or

R^1 and R^2 are optionally bonded to form



or

R^2 and R^3 are optionally bonded to form C_{2-4} alkylene.

Particularly preferably, R^2 is a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group or a C_{2-8} alkynyl group (particularly, a C_{1-8} alkyl group), each of which is substituted by substituent(s) selected from

(a) hydroxy,

(b) optionally halogenated C_{1-4} alkoxy,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl) (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(z) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^6 and R^7 are the same or different and each is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and the like is preferable.

[Compound (Ik)]

A compound (I) wherein

R^2 is (i) a C_{5-8} alkyl group substituted by hydroxy,

(ii) a C_{1-8} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) halogenated C_{1-4} alkoxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(v) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, and $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl,

(iii) a C_{2-8} alkenyl group optionally substituted by hydroxy, or

(iv) a C_{2-8} alkynyl group optionally substituted by hydroxy.

Particularly preferably, R^2 is (i) a C_{5-8} alkyl group substituted by hydroxy,

(ii) a C_{1-8} alkyl group substituted by substituent(s) selected from

(a) halogenated C_{1-4} alkoxy,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by hydroxy),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ aryl,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

106

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ alkyl,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(optionally halogenated C_{1-4} alkyl)

(wherein $(CH_2)_n$ is optionally substituted by C_{1-4} alkyl),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ cycloalkyl,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ alkyl,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, and

(v) $-NR^8-CO-$(optionally substituted heterocyclic group)

(preferably, said heterocyclic group is a 5- to 8-membered heterocyclic group having 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and an optionally oxidized sulfur atom, which is optionally substituted by substituent(s) selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl, optionally oxidized C_{1-4} alkylthio, $-CO-C_{1-4}$ alkyl, $-CO-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ alkyl, $-SO_2NH_2$ and the like),

wherein n is an integer of 1 to 4, and R^8 is a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group,

(iii) a C_{2-8} alkenyl group optionally substituted by hydroxy, or

(iv) a C_{2-8} alkynyl group optionally substituted by hydroxy.

As the salts of the compound (I), for example, metal salt, ammonium salt, salts with organic base, salts with inorganic acid, salts with organic acid, salts with basic or acidic amino acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the metal salt, for example, alkali metal salts such as sodium salt, potassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt, barium salt and the like; aluminum salt and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with organic base, for example, salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine

[tris(hydroxymethyl)methylamine], t-butylamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the like can be mentioned. As preferable examples of salts with inorganic acid, for example, salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with organic acid, for example, salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salts with basic amino acid, for example, salts with arginine, lysine, ornithine and the like can be mentioned, and as preferable examples of the salts with acidic amino acid, for example, salts with aspartic acid, glutamic acid and the like can be mentioned.

Of these, pharmaceutically acceptable salts are preferable. For example, when a compound contains an acidic functional group, inorganic salts such as alkali metal salts (e.g., sodium salt, potassium salt etc.), alkaline earth metal salts (e.g., calcium salt, magnesium salt, barium salt etc.) and the like, ammonium salt and the like, and when a compound contains a basic functional group, for example, salts with inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like, or salts with organic acid such as acetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned.

As compound (I), preferred is a compound wherein A is an aryl group substituted by a group of the formula $-Y^2-B$ and optionally further substituted, wherein Y^2 is a single bond, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ or $-S-$, and B is an aryl group, a heterocyclic group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a carbamoyl group,

a ureido group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group or a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted.

As a preferable embodiment of compound (I), a compound wherein W is $C(R^1)$;

A is an aryl group substituted by a group of the formula $-Y^2-B$, and optionally further substituted, wherein Y^2 is a single bond, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ or $-S-$, and B is an aryl group, a heterocyclic group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a carbamoyl group, a ureido group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group or a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted;

R^1 is a hydrogen atom or a group of the formula $-X^2-R^4$ wherein X^2 is a single bond, $-NH-$ or $-O-$, and R^4 is a hydrogen atom or a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted;

R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted; and

X^1 is $-NR^3-$ wherein R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, can be mentioned.

As another preferably embodiment of compound (I), a compound wherein

W is N;

X^1 is $-NR^3-$ wherein R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group;

A is an aryl group substituted by a group of the formula $-Y^2-B$, and optionally further substituted, wherein Y^2 is a single bond, -O-, $-OCH_2-$, -NH- or -S-, and B is an aryl group, a heterocyclic group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a carbamoyl group, a ureido group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group or a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted;
R^2 is a hydrogen atom or a C_{1-8} alkyl group, a C_{2-8} alkenyl group, a C_{2-8} alkynyl group, a carbamoyl group, a C_{1-8} alkyl-carbonyl group, a C_{1-8} alkyl-sulfonyl group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a C_{6-18} aryl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, a C_{6-18} aryl-sulfonyl group, a heterocyclic group, a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl group, a heterocyclyl-carbonyl group or a heterocyclyl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted, can be mentioned.

As another preferable embodiment of compound (I), a compound wherein W is N;
X^1 is $-NR^3-$;
A is an aryl group substituted by a group of the formula $-Y^2-B$, and optionally further substituted, wherein Y^2 is a single bond, -O-, $-OCH_2-$, -NH- or -S-, and B is an aryl group, a heterocyclic group, a C_{3-8} cycloalkyl group, a carbamoyl group, a ureido group, a C_{6-18} aryl-carbonyl group or a C_{6-18} aryl-C_{1-4} alkyl-carbonyl group, each of which is optionally substituted;
and R^2 and R^3 are bonded to form an optionally substituted ring structure, can be mentioned.

As compound (I),
(i) 2-{2-[4-({3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol,
(ii) 2-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}ethanol,
(iii) N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide,

(iv) N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-2-(methylsulfonyl)acetamide,
(v) N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-2-methyl-2-(methylsulfonyl)propanamide,
(vi) 5-{2-[2-(tert-butylsulfonyl)ethoxy]ethyl}-N-{3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-4-amine,
(vii) 2-(methylsulfonyl)-N-{2-[4-({3-methyl-4-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}acetamide,
(viii) N-[2-(4-{[3-chloro-4-(3-chlorophenoxy)phenyl]amino}-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]-2-(methylsulfonyl)acetamide, and
(ix) N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-2-(methylsulfonyl)acetamide and the like are preferable. Particularly, N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide is preferable.

Compound (I) and a salt thereof can be produced according to the method described in WO2005/118588.

When compound (I) has isomers such as optical isomer, stereoisomer, positional isomer, rotational isomer and the like, and any isomers and mixtures are encompassed in the compound (I). For example, when compound (I) has an optical isomer, an optical isomer separated from a racemate is also encompassed in the compound (I). These isomers can be obtained as independent products by a synthesis means or a separation means (concentration, solvent extraction, column chromatography, recrystallization and the like) known *per se*.

The compound (I) may be a crystal, and both a single

crystal and crystal mixtures are encompassed in the compound (I). Crystals can be produced by crystallization according to crystallization methods known *per se*.

The compound (I) may be a solvate (e.g., hydrate etc.) or a non-solvate, both of which are encompassed in the compound (I).

A compound labeled with an isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I and the like) is also encompassed in the compound (I).

A prodrug of the compound (I) or a salt thereof (hereinafter referred to as compound (I)) means a compound which is converted to the compound (I) with a reaction due to an enzyme, an gastric acid, etc. under the physiological condition in the living body, that is, a compound which is converted to the compound (I) with oxidation, reduction, hydrolysis, etc. according to an enzyme; a compound which is converted to the compound (I) by hydrolysis etc. due to gastric acid, etc. A prodrug for compound (I) may be a compound obtained by subjecting an amino group in compound (I) to an acylation, alkylation or phosphorylation (e.g., a compound obtained by subjecting an amino group in compound (I) to an eicosanoylation, alanylation, pentylaminocarbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylation, tetrahydrofuranylation, pyrrolidylmethylation, pivaloyloxymethylation and tert-butylation, etc.); a compound obtained by subjecting a hydroxy group in compound (I) to an acylation, alkylation, phosphorylation or boration (e.g., a compound obtained by subjecting an hydroxy group in compound (I) to an acetylation, palmitoylation, propanoylation, pivaloylation, succinylation, fumarylation, alanylation, dimethylaminomethylcarbonylation, etc.); a compound obtained by subjecting a carboxyl group in compound (I) to an esterification or amidation (e.g., a compound obtained by subjecting a carboxyl group in compound (I) to an ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylaminomethyl esterification,

pivaloyloxymethyl esterification, ethoxycarbonyloxyethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterification, cyclohexyloxycarbonylethyl esterification and methylamidation, etc.) and the like. Any of these compounds can be produced from compound (I) by a method known *per se*.

A prodrug for compound (I) may also be one which is converted into compound (I) under a physiological condition, such as those described in IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

In the present specification, as examples of the "hormonal therapeutic agents" there may be mentioned fosfestrol, diethylstylbestrol, chlorotrianisene, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, danazol, dienogest, asoprisnil, allylestrenol, gestrinone, nomegestrol, Tadenan, mepartricin, raloxifene, ormeloxifene, levormeloxifene, anti-estrogens (e.g., tamoxifen citrate, toremifene citrate, and the like), ER down-regulator (e.g., fulvestrant (Faslodex (trademark)) and the like), human menopausal gonadotrophin, follicle stimulating hormone, pill preparations, mepitiostane, testrolactone, aminoglutethimide, LH-RH agonists (e.g., goserelin acetate, buserelin, leuprorelin, and the like), droloxifene, epitiostanol, ethinylestradiol sulfonate, aromatase inhibitors (e.g., fadrozole hydrochloride, anastrozole, retrozole, exemestane, vorozole, formestane, and the like), anti-androgens (e.g., flutamide, bicartamide, nilutamide, and the like), 5α-reductase inhibitors (e.g., finasteride, dutasteride, epristeride, and the like), adrenocorticohormone drugs (e.g., dexamethasone, prednisolone, betamethasone, triamcinolone, and the like), androgen synthesis inhibitors (e.g., abiraterone, and the like), retinoid and drugs that retard retinoid metabolism (e.g., liarozole, and the like), etc. and LH-RH agonists (e.g.,

113

goserelin acetate, buserelin, leuprorelin) and ER down-regulator (e.g., fulvestrant (Faslodex (trademark)) and the like) are preferable.

In the present specification, as the "anti-cancer agent", for example, chemotherapeutic agent, immunotherapeutic agent, a pharmaceutical agent that inhibits the action of cell growth factor and a receptor thereof and the like can be mentioned.

As examples of said "chemotherapeutic agents", there may be mentioned alkylating agents, antimetabolites, anticancer antibiotics, plant-derived anticancer agents, and the like.

As examples of "alkylating agents", there may be mentioned nitrogen mustard, nitrogen mustard-N-oxide hydrochloride, chlorambutyl, cyclophosphamide, ifosfamide, thiotepa, carboquone, improsulfan tosylate, busulfan, nimustine hydrochloride, mitobronitol, melphalan, dacarbazine, ranimustine, sodium estramustine phosphate, triethylenemelamine, carmustine, lomustine, streptozocin, pipobroman, etoglucid, carboplatin, cisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamine, ambamustine, dibrospidium hydrochloride, fotemustine, prednimustine, pumitepa, ribomustin, temozolomide, treosulphan, trophosphamide, zinostatin stimalamer, adozelesin, cystemustine, bizelesin, and the like.

As examples of "antimetabolites", there may be mentioned mercaptopurine, 6-mercaptopurine riboside, thioinosine, methotrexate, enocitabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, ancitabine hydrochloride, 5-FU drugs (e.g., fluorouracil, tegafur, UFT, doxifluridine, carmofur, gallocitabine, emmitefur, and the like), aminopterine, leucovorin calcium, tabloid, butocine, folinate calcium, levofolinate calcium, cladribine, emitefur, fludarabine, gemcitabine, hydroxycarbamide, pentostatin, piritrexim, idoxuridine, mitoguazone, thiazophrine, ambamustine, pemetrexed disodium (Alimta (trademark)) and the like.

As examples of "anticancer antibiotics", there may be mentioned actinomycin-D, actinomycin-C, mitomycin-C, chromomycin-A3, bleomycin hydrochloride, bleomycin sulfate, peplomycin sulfate, daunorubicin hydrochloride, doxorubicin hydrochloride (Adriacin (trademark)), aclarubicin hydrochloride, pirarubicin hydrochloride, epirubicin hydrochloride, neocarzinostatin, mithramycin, sarcomycin, carzinophilin, mitotane, zorubicin hydrochloride, mitoxantrone hydrochloride, idarubicin hydrochloride, and the like.

As examples of "plant-derived anticancer agents", there may be mentioned etoposide, etoposide phosphate, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, teniposide, paclitaxel (Taxol (trademark), docetaxel, vinorelbine, and the like.

As examples of said "immunotherapeutic agents (BRM)", there may be mentioned picibanil, krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferons, interleukins, macrophage colony-stimulating factor, granulocyte colony-stimulating factor, erythropoietin, lymphotoxin, BCG vaccine, *Corynebacterium parvum*, levamisole, polysaccharide K, procodazole, and the like.

As the "growth factor" in said "pharmaceutical agents inhibiting the action of cell growth factors or cell growth factor receptors", there may be mentioned any substances that promote cell proliferation, which are normally peptides having a molecular weight of not more than 20,000 that are capable of exhibiting their activity at low concentrations by binding to a receptor, including (1) EGF (epidermal growth factor) or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., EGF, heregulin, and the like], (2) insulin or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., insulin, IGF (insulin-like growth factor)-1, IGF-2, and the like], (3) FGF (fibroblast growth factor) or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., acidic FGF, basic FGF, KGF (keratinocyte growth factor), FGF-10, and

the like], (4) other cell growth factors [e.g., CSF (colony stimulating factor), EPO (erythropoietin), IL-2 (interleukin-2), NGF (nerve growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), TGFβ (transforming growth factor β), HGF (hepatocyte growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), and the like], and the like.

As examples of said "growth factor receptors", there may be mentioned any receptors capable of binding to the aforementioned growth factors, including EGF receptor, heregulin receptor (HER2), insulin receptor, IGF receptor, FGF receptor-1 or FGF receptor-2, and the like.

As examples of said "pharmaceutical agent that inhibits the action of cell growth factor", HER2 antibody (trastuzumab (Herceptin (trademark)) etc.), imatinib mesylate, ZD1839 or EGFR antibody (cetuximab (Erbitux) (trademark)) etc.), antibody to VEGF (e.g., bevacizumab (Avastin)(trademark)), VEGFR antibody, VEGFR inhibitor, EGFR inhibitor (erlotinib (Tarceva)(trademark)), gefitinib (Iressa (trademark)) etc.) can be mentioned.

In addition to the aforementioned drugs, mTOR inhibitors (temsirolimus, rapamycin, and the like), Akt inhibitors, PI3 kinase inhibitors, L-asparaginase, aceglatone, procarbazine hydrochloride, protoporphyrin-cobalt complex salt, mercuric hematoporphyrin-sodium, topoisomerase I inhibitors (e.g., irinotecan hydrochloride (Topotecin (trademark), Campto (trademark), topotecan, and the like), topoisomerase II inhibitors (e.g., sobuzoxane, and the like), differentiation inducers (e.g., retinoid, vitamin D, and the like), angiogenesis inhibitors (e.g., thalidomide, SU11248, and the like), α-blockers (e.g., tamsulosin hydrochloride, naftopidil, urapidil, alfuzosin, terazosin, prazosin, silodosin, and the like) serine/threonine kinase inhibitor, endothelin receptor antagonist (e.g., atrasentan, and the like), proteasome inhibitor (e.g., bortezomib, and the like), Hsp 90 inhibitor (e.g., 17-AAG, and the like), spironolactone, minoxidil, 11α-

hydroxyprogesterone, bone resorption inhibiting/metastasis suppressing agent (e.g., zoledronic acid, alendronic acid, pamidronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, clodronic acid) and the like can be used.

Of those mentioned above, a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent (hereinafter to be abbreviated as a concomitant drug), ER down-regulator (for example, fulvestrant (Faslodex (trademark)) etc.), HER2 antibody (trastuzumab (Herceptin (trademark)) etc.), EGFR antibody (cetuximab (Erbitux (trademark) etc.), EGFR inhibitor (erlotinib (Tarceva (trademark), gefitinib (Iressa (trademark)) etc.), VEGFR inhibitor or a chemotherapeutic agent (paclitaxel (Taxol (trademark) etc.) is preferable.

Particularly, fulvestrant (Faslodex (trademark)), trastuzumab (Herceptin (trademark)), cetuximab (Erbitux (trademark)), erlotinib (Tarceva (trademark)), gefitinib (Iressa (trademark)), paclitaxel (Taxol (trademark)) and the like are preferable.

In addition, doxorubicin hydrochloride (Adriacin (trademark)), irinotecan hydrochloride (Topotecin (trademark), Campto (trademark)), 5FU, docetaxel and methotrexate are among the preferable examples.

When (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton (hereinafter abbreviated as HER2 inhibitor) and (2) a concomitant drug are used in combination, the administration time of the HER2 inhibitor and the concomitant drug is not restricted, and the HER2 inhibitor and the concomitant drug can be administered to an administration subject simultaneously, or may be administered at staggered times. The dosage of the concomitant drug may be determined according to the dose clinically used, and can be appropriately selected depending on an administration subject, administration route, disease, combination and the like.

The administration mode of the HER2 inhibitor and the concomitant drug is not particularly restricted, and it is sufficient that the HER2 inhibitor and the concomitant drug are combined in administration. Examples of such administration mode include the following methods:

(1) The HER2 inhibitor and the concomitant drug are simultaneously produced to give a single preparation which is administered. (2) The HER2 inhibitor and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by the same administration route. (3) The HER2 inhibitor and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered by the same administration route only at the different times. (4) The HER2 inhibitor and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by different administration routes. (5) The HER2 inhibitor and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered by different administration routes at different times (e.g., the HER2 inhibitor and the concomitant drug are administered in this order, or in the reverse order).

The combination drug of the present invention is useful as a therapeutic agent suppressing growth of cancer expressing HER2 and/or EGFR kinase, and as an agent preventing hormone dependent cancer and hormone dependent cancer from transferring to hormone independent cancer. In addition, the combination drug is useful as a pharmaceutical agent since it shows low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity, genetic toxicity, reproductive toxicity, cardiotoxicity, drug interaction, carcinogenicity and the like), high water solubility, and superior stability, in vivo kinetics (absorbability, distribution, metabolism, excretion and the like) and efficacy expression.

That is, the combination drug of the present invention

can be used as a safe agent for the prophylaxis or treatment of diseases due to abnormal cell proliferation such as various cancers (particularly, breast cancer (e.g., invasive ductal carcinoma, ductal cancer in situ, inflammatory breast cancer etc.), prostate cancer (e.g., hormone-dependent prostate cancer, non-hormone dependent prostate cancer etc.), pancreatic cancer (e.g., pancreatic duct cancer etc.), gastric cancer (e.g., papillary adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma etc.), lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, malignant mesothelioma etc.), colon cancer (e.g., gastrointestinal stromal tumor etc.), rectal cancer (e.g., gastrointestinal stromal tumor etc.), colorectal cancer (e.g., familial colorectal cancer, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumor etc.), small intestinal cancer (e.g., non-Hodgkin lymphoma, gastrointestinal stromal tumor, etc.), esophagus cancer, duodenal cancer, cancer of the tongue, cancer of pharynx (e.g., nasopharyngeal carcinoma, oropharyngeal cancer, hypopharyngeal cancer etc.), salivary gland cancer, brain tumor (e.g., pineal astrocytoma, pilocytic astrocytoma, diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma etc.), neurinoma, liver cancer (e.g., primary liver cancer, Extrahepatic Bile Duct Cancer etc.), kidney cancer (e.g., renal cell carcinoma, transitional cell cancers of renal pelvis and ureter etc.), cancer of the bile duct, endometrial carcinoma, cancer of the uterine cervix, ovarian cancer (e.g., ovarian epithelial cancer, extragonadal germ cell tumor, ovarian germ cell tumor, ovarian low malignant potential tumor etc.), urinary bladder cancer, urethral cancer, skin cancer (e.g., ocular melanoma, Merkel cell carcinoma etc.), hemangioma, malignant lymphoma, malignant melanoma, thyroid cancer (e.g., medullary thyroid carcinoma etc.), parathyroid cancer, nasal cavity cancer, paranasal sinus cancer, bone tumors (e.g., osteosarcoma, Ewing's tumor, uterus sarcoma, soft tissue sarcoma etc.), vascular fibroma, retinoblastoma,

penile cancer, testis tumor, solid cancer in childhood (e.g., Wilms' tumor, childhood kidney tumor, etc.), Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma derived from AIDS, maxillary tumor, fibrous histiocytoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, leukemia (e.g., acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia etc.) etc.), atherosclerosis, angiogenesis (e.g., angiogenesis associated with growth of solid cancer and sarcoma, angiogenesis associated with tumor metastasis, angiogenesis associated with diabetic retinopathy, etc.), and viral diseases (HIV infection etc.) and the like.

The tyrosine kinase dependent disease further includes cardiovascular diseases related to abnormal tyrosine kinase enzyme activity. Accordingly, the combination drug of the present invention can also be used as an agent for the prophylaxis or treatment of cardiovascular disease such as restenosis.

The combination drug of the present invention is useful as an anti-cancer agent for the prophylaxis or treatment of cancer, particularly breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, lung cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, colorectal cancer, small intestinal cancer, esophagus cancer and gastric cancer and the like.

The combination drug of the present invention shows low toxicity and can be directly used as it is as a pharmaceutical agent or as a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically acceptable carrier known *per se* etc. for a mammal (e.g., human, horse, bovine, dog, cat, rat, mouse, rabbit, swine, monkey etc.).

The combination drug of the present invention can be safely administered orally or parenterally (e.g., topical, rectal, intravenous administration etc.), for example, as a pharmaceutical composition obtained by mixing an HER2 inhibitor and/or the above-mentioned concomitant drug with a pharmacologically acceptable carrier according to a method known *per se*, such as tablet (including sugar-coated tablet,

film-coated tablet), powder, granule, capsule (including soft capsule), liquid, injection, suppository, sustained-release preparation and the like. Injection can be administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, or by intraorgan administration or direct administration to the lesion.

As the pharmacologically acceptable carrier that may be used for the production of the combination drug of the present invention, various organic or inorganic carrier substances conventionally used as a preparation material can be mentioned. For example, excipient, lubricant, binder and disintegrant for solid preparations, solvent, dissolution aids, suspending agent, isotonicity agent, buffer and soothing agent for liquid preparations and the like can be mentioned. Where necessary, conventional additives such as preservatives, antioxidants, coloring agents, sweetening agents, adsorbing agents, wetting agents and the like can be used as appropriate in suitable amounts.

As the excipient, for example, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, corn starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and the like can be mentioned.

As the lubricant, for example, magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like can be mentioned.

As the binder, for example, crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, starch, sucrose, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and the like can be mentioned.

As the disintegrant, for example, starch, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethyl starch sodium, L-hydroxypropylcellulose and the like can be mentioned.

As the solvent, for example, water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil,

olive oil and the like can be mentioned.

As the dissolution aids, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like can be mentioned.

As the suspending agent, for example, surfactant such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like; hydrophilic polymer such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; and the like can be mentioned.

As the isotonicity agent, for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerol, D-mannitol and the like can be mentioned.

As the buffer, for example, phosphate buffer, acetate buffer, carbonate buffer, citrate buffer and the like can be mentioned.

As the soothing agent, for example, benzyl alcohol and the like can be mentioned.

As the preservative, for example, paraoxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like can be mentioned.

As the antioxidant, for example, sulfite, ascorbic acid, α-tocopherol and the like can be mentioned.

The mixing ratio of an HER2 inhibitor and a concomitant drug in the combination drug of the present invention can be appropriately selected according to the subject of administration, administration route, disease and the like.

For example, while the content of the HER2 inhibitor in the combination drug of the present invention varies depending on the form of the preparation, it is generally about 0.01 to

122

100 wt%, preferably about 0.1 to 50 wt%, more preferably about 0.5 to about 20 wt%, relative to the whole preparation.

While the content of the concomitant drug in the combination drug of the present invention varies depending on the form of the preparation, it is generally about 0.01 to 100 wt%, preferably about 0.1 to 50 wt%, more preferably about 0.5 to about 20 wt%, relative to the whole preparation.

While the content of the additive such as a carrier in the combination drug of the present invention varies depending on the form of the preparation, it is generally about 1 to 99.99 wt%, preferably about 10 to about 90 wt%, relative to the whole preparation.

When an HER2 inhibitor and a concomitant drug are separately made into preparations, similar contents can be employed.

These preparations can be produced by a method known *per se*, which is generally used for a preparation step.

For example, an HER2 inhibitor or a concomitant drug can be prepared into an injection by forming an aqueous injection together with a dispersing agent (e.g., Tween 80 (manufactured by Atlas Powder, US), HCO 60 (manufactured by Nikko Chemicals), polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium alginate, hydroxypropylmethylcellulose, dextrin and the like), stabilizer (e.g., ascorbic acid, sodium pyrosulfite etc.), surfactant (e.g., polysorbate 80, macrogol etc.), solubilizer (e.g., glycerol, ethanol etc.), buffer (e.g., phosphoric acid and alkali metal salt thereof, citric acid and alkali metal salt thereof etc.), isotonicity agent (e.g., sodium chloride, potassium chloride, mannitol, sorbitol, glucose etc.), pH adjusting agent (e.g., hydrochloric acid, sodium hydroxide etc.), preservative (e.g., ethyl parahydroxybenzoate, benzoic acid, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, benzyl alcohol etc.), dissolving agent (e.g., concentrated glycerol, meglumine etc.), dissolution aids (e.g., propylene glycol, sucrose etc.),

soothing agent (e.g., glucose, benzyl alcohol etc.) and the like, or an oil injection by dissolving, suspending or emulsifying in vegetable oil such as olive oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil and the like, and dissolution aids such as propylene glycol and the like.

A preparation for oral administration can be produced by adding, for example, an excipient (e.g., lactose, sucrose, starch, corn starch and the like), a disintegrating agent (e.g., starch, calcium carbonate and the like), a binder (e.g., starch, gum arabic, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, gelatin and the like), a lubricant (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 and the like) and the like to an HER2 inhibitor or a concomitant drug according to a method known *per se*, and compression-molding the mixture, then when desired, coating the molder product by a method known *per se* for the purpose of masking of taste, enteric property or durability, to give a preparation for oral administration. As the coating agent, for example, hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyoxyethylene glycol, Tween 80, Pluronic F68, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, Eudoragit (methacrylic acid·acrylic acid copolymer, manufactured by Rohm, Germany), pigment (e.g., red iron oxide, titanium dioxide, etc.) and the like can be used. As the sugar coating, for example, saccharose, talc, gum arabic, pigment (e.g., red iron oxide, titanium dioxide etc.), polishing agent (e.g., beeswax etc.), and the like can be used. The preparation for oral administration may be any of an immediate-release preparation and a sustained-release preparation.

For example, for production of a suppository, an HER2 inhibitor or a concomitant drug can be formulated into an oily or aqueous solid, semi-solid or liquid suppository according to a method known *per se*. As the oily base to be used for the

above-mentioned composition, for example, glycerides of higher fatty acids [e.g., cacao butter, Witepsols (manufactured by Dynamit Nobel, Germany), etc.], medium chain fatty acid [e.g., Miglyols (manufactured by Dynamit Nobel, Germany), etc.], or vegetable oils (e.g., sesame oil, soybean oil, cottonseed oil and the like), and the like are listed. Further, as the aqueous substrate, for example, polyethylene glycols, propylene glycol are listed, and as the aqueous gel substrate, for example, natural gums, cellulose derivatives, vinyl polymers, acrylic acid polymers and the like can be mentioned.

As the above-mentioned sustained-release preparation, sustained-release microcapsule and the like can be mentioned.

A sustained-release microcapsule can be prepared by a method known *per se*.

The HER2 inhibitor is preferably molded into an oral administration preparation such as a solid preparation (e.g., powder, granule, tablet, capsule) and the like, or molded into a rectal administration preparation such as a suppository. Particularly, an oral administration preparation is preferable.

The concomitant drug can be made into the above-mentioned drug form depending on the kind of the drug.

While the dose of the combination drug of the present invention varies depending on the kind of HER2 inhibitor, age, body weight, symptom, dosage form, administration method, administration period and the like, for example, it is generally, as an HER2 inhibitor and a concomitant drug, each within the range of about 0.1 mg - about 500 mg, preferably about 1 mg - about 100 mg, for oral administration, and each about 0.01 mg - about 100 mg, more preferably about 0.1 mg - about 10 mg for parenteral administration, for one patient (adult, body weight about 60 kg). The dose can be administered in 1 - 3 portions a day. Of course, since the dose as described above varies depending on various conditions, amounts smaller than the above-mentioned dosage may sometimes be sufficient, further, amounts over that range sometimes have

to be administered.

The amount of the concomitant drug can be set at any value unless side effects are problematical. The daily dosage in terms of the concomitant drug differs depending on the severity of the symptom, age, sex, body weight, sensitivity difference of the subject, administration period, interval, and nature, pharmacy, kind of the pharmaceutical preparation, kind of effective ingredient, and the like, and not particularly restricted, and the amount of a drug is, in the case of oral administration for example, usually from about 0.001 to 2000 mg, preferably from about 0.01 to 500 mg, further preferably from about 0.1 to 100 mg, and in the case of parenteral administration for example, usually from about 0.0001 to 400 mg, preferably from about 0.001 to 200 mg per 1 kg of a mammal and this is usually administered once to 3 times in division a day.

For administration of the combination drug of the present invention, an HER2 inhibitor may be administered after administration of the concomitant drug or the concomitant drug may be administered after administration of an HER2 inhibitor, though they may be administered simultaneously. When administered at a time interval, the interval varies depending on the effective ingredient, dosage form and administration method, and, for example, when the concomitant drug is administered first, a method in which an HER2 inhibitor is administered within time range of from 1 minute to 3 days, preferably from 10 minutes to 1 day, more preferably from 15 minutes to 1 hour, after administration of the concomitant drug is exemplified. When an HER2 inhibitor is administered first, a method in which the concomitant drug is administered within time range of from 1 minute to 1 day, preferably from 10 minutes to 6 hours, more preferably from 15 minutes to 1 hour after administration of an HER2 inhibitor is exemplified.

As the preferable administration method, for example, about 0.001 - 200 mg/kg body weight of a concomitant drug

formulated as a parenteral administration preparation is administered by intravenous injection or intramuscular injection and, about 15 min later, about 0.005 - 100 mg/kg body weight of an HER2 inhibitor formulated as an oral administration preparation is orally administered, for a daily dose.

Examples

While the production method and method of use of the present invention are explained in the following Examples and Experimental Examples, the present invention is not limited to them. Other embodiments within the idea and scope of invention defined in the Claims are also encompassed in the present invention. Compound A in Examples and Experimental Examples means N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide.

Example 1

(1)	compound A	8.0 g
(2)	lactose	60.0 g
(3)	corn starch	35.0 g
(4)	gelatin	3.0 g
(5)	magnesium stearate	2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using 10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Example 2

Trastuzmab (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL.

This solution is filtrated under sterile conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 3

Cetuximab (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL. This solution is filtrated under sterile conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 4

(1) compound A	8.0 g
(2) erlotinib	8.0 g
(3) lactose	60.0 g
(4) corn starch	35.0 g
(5) gelatin	3.0 g
(6) magnesium stearate	2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), erlotinib (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using 10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Example 5

(1) compound A	8.0 g
(2) gefitinib	8.0 g
(3) lactose	60.0 g
(4) corn starch	35.0 g
(5) gelatin	3.0 g
(6) magnesium stearate	2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), gefitinib (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using

10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Example 6

Paclitaxel (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL. This solution is filtrated under sterile conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 7

(1)	compound A	8.0 g
(2)	fulvestrant	8.0 g
(3)	lactose	60.0 g
(4)	corn starch	35.0 g
(5)	gelatin	3.0 g
(6)	magnesium stearate	2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), fulvestrant (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using 10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Example 8

Doxorubicin hydrochloride (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL. This solution is filtrated under sterile

conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 9

Irinotecan hydrochloride (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL. This solution is filtrated under sterile conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 10

(1) compound A	8.0 g
(2) 5FU	8.0 g
(3) lactose	60.0 g
(4) corn starch	35.0 g
(5) gelatin	3.0 g
(6) magnesium stearate	2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), 5FU (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using 10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Example 11

Docetaxel (50 mg) is dissolved in Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection (50 mL), and the Japanese Pharmacopoeia distilled water for injection is added to 100 mL. This solution is filtrated under sterile conditions. The solution (1 mL) is taken, filled in a vial for injection under sterile conditions, freeze-dried and sealed.

Example 12

(1) compound A	8.0 g
(2) methotrexate	8.0 g

130

(3) lactose 60.0 g
(4) corn starch 35.0 g
(5) gelatin 3.0 g
(6) magnesium stearate 2.0 g

A mixture of compound A (8.0 g), methotrexate (8.0 g), lactose (60.0 g) and corn starch (35.0 g) is granulated using 10 wt% aqueous gelatin solution (30 mL, 3.0 g as gelatin) and, by passing through a 1 mm mesh sieve, dried at 40°C and sieved again. The obtained granules are mixed with magnesium stearate (2.0 g) and compression molded. The obtained core tablet is coated with a sugar coating of an aqueous suspension of saccharose, titanium dioxide, talc and gum arabic. The coated tablet is polished with beeswax to give 1000 coated tablets.

Experimental Example 1

Effect of combined use (in vitro) of compound A and trastuzumab on human breast cancer cell line BT-474

Human breast cancer cell line BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No.HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), which is a passage cultured HER2 high expressing cell, was treated with trypsin and suspended in RPMI-1640 medium (GibcoInvitrogen) containing 10% bovine fetus serum (GibcoInvitrogen). The cell density of the cell suspension was measured by cell counter Sysmex CDA500, and the cell density was adjusted to 4 x 10^4 cell/mL using the aforementioned medium, which was dispensed to each well of a 96 well multi-well culture plate (Nunc) by 0.15 mL and cultured overnight at 37°C, 5% CO_2. Thereto was added a medium containing compound A 40 - 200 nmol/L at a given concentration, a medium containing trastuzumab (Herceptin (trademark) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68, 79 - 400 ng/mL) at a given concentration, or a medium containing compound A 40 - 200 nmol/L and trastuzumab 79 - 400 ng/mL at a given concentration. After culturing at 37°C, 5% CO_2 for 5 days, the cells of each well were fixed, stained and subjected to colorimetry. The effect of the combined use was determined

by the method of Chou TC, Talalay P Adv. Enzyme Regul 22: 27-55 (1984) (Fig. 1).

Compound A showed a synergistic effect with trastuzumab on HER2 high expressing BT-474 breast cancer cell.

Experimental Example 2

Effect of combined use (in vivo) of compound A and trastuzumab on human breast cancer cell line BT-474

Human breast cancer cell line BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No.HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), which is a passage cultured HER2 high expressing cell, was treated with trypsin and suspended in RPMI-1640 medium (GibcoInvitrogen) containing 10% bovine fetus serum (GibcoInvitrogen). The cell density of the cell suspension was measured by cell counter Sysmex CDA500, and the cell density was adjusted to 1 x 10^8 cell/mL using the aforementioned medium. This was diluted with the same amount of Matrigel (Basement Membrane Matrix, phenol-red free, Cat.No.40234C, Becton Dickinson) to give a cell suspension (5 x 10^7 cell/mL) for nude mouse transplantation. As a nude mouse for transplantation, BALB/cAJcl-nu/nu, female, 5-week-old mice were purchased from CLEA Japan, Inc. After 1 week of acclimation on receipt of the mice, the above-mentioned cell suspension for transplantation was injected subcutaneously into the abdomen of 6-week-old mouse at a concentration of 1 x 10^7 cell/200 μL to transplant the cells. During transplantation, estradiol dipropionate (OVAHORMON DEPOT 5 mg ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) was intramuscularly injected into the right hind leg at a dose of 50 μL. Further, at 1 week after the transplantation, estradiol dipropionate was intramuscularly injected similarly into the left hind leg at a dose of 50 μL. The tumor volume was measured over time from 2 weeks after the transplantation and the mouse with a tumor volume of from 200 to 300 mm^3 was used for the test.

Compound A was adjusted to a concentration of 10 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally

administered to mouse at a liquid amount of the above-mentioned compound A suspension of 10 mL/kg body weight. Compound A was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. As for trastuzumab (Herceptin (trademark) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), undiluted solution (21 mg/mL) was diluted to 1 mg/mL with saline, and intraperitoneally administered at a liquid amount of 10 mL/kg body weight. Trastuzumab was administered twice a week, totaling 4 times. The tumor volume was measured every 2 or 3 days, and the final tumor volume was measured on the next day of the completion of the 14 day administration and the effect of combined use was determined (Fig. 2).

Compound A showed a synergistic effect with trastuzumab on HER2 high expressing BT-474 breast cancer cell.

Experimental Example 3

Effect of combined use (in vivo) of compound A and trastuzumab on HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line (4-1ST)

A tumor mass of 4-1ST (obtained from Central Institute for Experimental Animals), which was HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line transplanted and passaged in vivo in nude mouse, was recovered from nude mouse, aseptically cut into 2 to 3 mm square pieces. The above-mentioned tumor piece was fixed on a trocar transplantation tool and transplanted subcutaneously into the abdomen of nude mouse. As a nude mouse for transplantation, BALB/cAJc 1-nu/nu, female, 5-week-old mice were purchased from CLEA Japan, Inc. After 1 week of acclimation on receipt of the mice, the tumor piece was transplanted subcutaneously into the abdomen of 6-week-old mouse. The tumor volume was measured over time from 2 weeks after the transplantation and the mouse with a tumor volume of from 200 to 300 mm^3 was used for the test.

Compound A was adjusted to a concentration of 10 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally

administered to mouse at a liquid amount of the above-mentioned compound A suspension of 10 mL/kg body weight. Compound A was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. As for trastuzumab (Herceptin (trademark) (Genentech, Inc.) catalog No. NDC 50242-134-68), undiluted solution (21 mg/mL) was diluted to 1 mg/mL with saline, and intraperitoneally administered at a liquid amount of 10 mL/kg body weight. Trastuzumab was administered twice a week, totaling 4 times. The tumor volume was measured every 2 or 3 days, and the final tumor volume was measured on the next day of the completion of the 14 day administration and the effect of combined use was determined (Fig. 3).

Compound A showed a synergistic effect with trastuzumab on HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor.

Experimental Example 4

Effect of combined use (in vivo) of compound A and cetuximab on HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line (4-1ST)

A tumor mass of 4-1ST (obtained from Central Institute for Experimental Animals), which was HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line transplanted and passaged in vivo in nude mouse, was recovered from nude mouse, aseptically cut into 2 to 3 mm square pieces. The above-mentioned tumor piece was fixed on a trocar transplantation tool and transplanted subcutaneously into the abdomen of nude mouse. As a nude mouse for transplantation, BALB/cAJc 1-nu/nu, female, 5-week-old mice were purchased from CLEA Japan, Inc. After 1 week of acclimation on receipt of the mice, the tumor piece was transplanted subcutaneously into the abdomen of 6-week-old mouse. The tumor volume was measured over time from 2 weeks after the transplantation and the mouse with a tumor volume of from 200 to 300 mm^3 was used for the test.

Compound A was adjusted to a concentration of 10 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally

administered to mouse at a liquid amount of the above-mentioned compound A suspension of 10 mL/kg body weight. Compound A was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. As for cetuximab (Erbitux (trademark)), undiluted solution (2 mg/mL) was intraperitoneally administered at a liquid amount of 10 mL/kg body weight. Cetuximab was administered twice a week, totaling 4 times. The tumor volume was measured every 2 or 3 days, and the final tumor volume was measured on the next day of the completion of the 14 day administration and the effect of combined use was determined (Fig. 4).

Compound A showed a synergistic effect with cetuximab on HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor.

Experimental Example 5

Effect of combined use (in vivo) of compound A and erlotinib on HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line (4-1ST)

A tumor mass of 4-1ST (obtained from Central Institute for Experimental Animals), which was HER2 high expressing clinical gastric cancer cell line transplanted and passaged in vivo in nude mouse, was recovered from nude mouse, aseptically cut into 2 to 3 mm square pieces. The above-mentioned tumor piece was fixed on a trocar transplantation tool and transplanted subcutaneously into the abdomen of nude mouse. As a nude mouse for transplantation, BALB/cAJc 1-nu/nu, female, 5-week-old mice were purchased from CLEA Japan, Inc. After 1 week of acclimation on receipt of the mice, the tumor piece was transplanted subcutaneously into the abdomen of 6-week-old mouse. The tumor volume was measured over time from 2 weeks after the transplantation and the mouse with a tumor volume of from 200 to 300 mm^3 was used for the test.

Compound A was adjusted to a concentration of 10 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally administered to mouse at a liquid amount of the above-

mentioned compound A suspension of 10 mL/kg body weight. Compound A was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. Erlotinib (Tarceva (trademark)) was adjusted to a concentration of 2 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally administered to mouse at a liquid amount of the above-mentioned erlotinib suspension of 10 mL/kg body weight. Erlotinib was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. The tumor volume was measured every 2 or 3 days, and the final tumor volume was measured on the next day of the completion of the 14 day administration and the effect of combined use was determined (Fig. 5).

Compound A showed a synergistic effect with erlotinib on HER2 high expressing 4-1ST gastric cancer tumor.

Experimental Example 6

Effect of combined use (in vivo) of compound A and paclitaxel on human breast cancer cell line BT-474

Human breast cancer cell line BT-474 (ATCC (American Type Culture Collection) catalog No.HTB-20, Lasfargues EY, In Vitro 15:723-729(1979)), which is a passage cultured HER2 high expressing cell, was treated with trypsin and suspended in RPMI-1640 medium (GibcoInvitrogen) containing 10% bovine fetus serum (GibcoInvitrogen). The cell density of the cell suspension was measured by cell counter Sysmex CDA500, and the cell density was adjusted to 1 x 10^8 cell/mL using the aforementioned medium. This was diluted with the same amount of Matrigel (Basement Membrane Matrix, phenol-red free, Cat.No.40234C, Becton Dickinson) to give a cell suspension (5 x 10^7 cell/mL) for nude mouse transplantation. As a nude mouse for transplantation, BALB/cAJc 1-nu/nu, female, 5-week-old mice were purchased from CLEA Japan, Inc. After 1 week of acclimation on receipt of the mice, the above-mentioned cell suspension for transplantation was injected subcutaneously

into the abdomen of 6-week-old mouse at a concentration of 1 x 10^7 cell/200 μL to transplant the cells. During transplantation, estradiol dipropionate (OVAHORMON DEPOT 5 mg ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) was intramuscularly injected into the right hind leg at a dose of 50 μL. Further, at 1 week after the transplantation, estradiol dipropionate was intramuscularly injected similarly into the left hind leg at a dose of 50 μL. The tumor volume was measured over time from 2 weeks after the transplantation and the mouse with a tumor volume of from 200 to 300 mm^3 was used for the test. Compound A was adjusted to a concentration of 10 mg/mL with 0.5% aqueous methylcellulose solution, and orally administered to mouse at a liquid amount of the above-mentioned compound A suspension of 10 mL/kg body weight. Compound A was administered twice a day in the morning and in the afternoon (administration interval was 7 hr or more) for 14 consecutive days. Paclitaxel (Taxol (trademark)) (Cat.No.163-18614 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) was dissolved in cremophor-ethanol (1:1 v/v) solution to a concentration of 30 mg/mL, and this solution was used as an undiluted solution. Paclitaxel administration liquid was prepared by diluting the undiluted solution with saline to a concentration of 3 mg/mL, and the above-mentioned paclitaxel solution was intraperitoneally administered to a mouse at a liquid amount of 10 mL/kg body weight. Paclitaxel was administered twice a week, totaling 4 times. The tumor volume was measured every 2 or 3 days, and the final tumor volume was measured on the next day of the completion of the 14 day administration and the effect of combined use was determined (Fig. 6). It has been clarified that a stronger action on HER2 high expressing BT-474 breast cancer tumor as compared to the use of each pharmaceutical agent alone was afforded by a combined use of compound A and paclitaxel.

Experimental Example 7

Effect of combined use (in vitro) of compound A and

fulvestrant on human breast cancer cell line BT-474

Human breast cancer cell line BT-474 was treated with trypsin and suspended in RPMI 1640 medium (Invitrogen) containing 10% bovine fetus serum (Invitrogen). BT-474 cell was plated on a 96 well plate at 6000 cells/100 μL/well. The next day, fulvestrant alone, compound A alone or a mixture of fulvestrant and compound A was serially diluted and added. After addition of the compound, the mixture was stood in a CO_2 incubator for 5 days. 50 μL of 25% glutaraldehyde solution (Wako) was added to 200 μL of medium and the mixture was left standing at room temperature for 15 min. The plate was washed with PBS once, 200 μL of PBS was added, 25 μL of 50% trichloroacetic acid was added, and the mixture was left standing at 4°C for 1 hr or longer. The plate was washed 5 times with tap water, redundant water was removed by slamming the plate against Kimtowel. 50 μL of 0.4% (w/v) Sulforhodamine B (SRB, Sigma)-containing 1% (v/v) acetic acid solution was added to each well and, 15 min later, the plate was washed 3 times with 1% acetic acid solution (v/v). The plate was thoroughly dried, 10 mM Tris solution was added, and the mixture was stirred well with a plate shaker, and the absorbance at 550 nm was measured (Bio-Rad, Benchmark Plus). In calculation, a control free of a drug was 100% (Fig. 7). The combined use of compound A and fulvestrant revealed stronger cell growth inhibitory action as compared to use of each of them alone.

Experimental Example 8

Effect of combined use (in vitro) of compound A and fluvestrant on human breast cancer cell line MCF-7

Human breast cancer cell line MCF-7 cell was plated on a 96 well plate at 3000 cells/100 μL/well. The next day, fulvestrant alone, compound A alone or a mixture of fulvestrant and compound A was serially diluted and added. After addition of the compound, the mixture was stood in a CO_2 incubator for 4 days. 50 μL of 25% glutaraldehyde solution

(Wako) was added to 200 μL of medium and the mixture was left standing at room temperature for 15 min. The plate was washed with PBS once, 200 μL of PBS was added, 25 μL of 50% trichloroacetic acid was added, and the mixture was left standing at 4°C for 1 hr or longer. The plate was washed 5 times with tap water, redundant water was removed by slamming the plate against Kimtowel. 50 μL of 0.4% (w/v) Sulforhodamine B (SRB, Sigma)-containing 1% (v/v) acetic acid solution was added to each well and, 15 min later, the plate was washed 3 times with 1% acetic acid solution (v/v). The plate was thoroughly dried, 10 mM Tris solution was added, and the mixture was stirred well with a plate shaker, and the absorbance at 550 nm was measured (Bio-Rad, Benchmark Plus). In calculation, a control free of a drug was 100% (Fig. 8). The combined use of compound A and fulvestrant revealed stronger cell growth inhibitory action as compared to use of each of them alone.

Experimental Example 9

Induction of HER family genes by fluvestrant in human breast cancer cell line MCF-7

MCF-7 cell was plated on a 6 well plate at 8.6×10^4 cells/well. The next day, the cells were treated with compound A (1 μM), fulvestrant (1 μM) or compound A (1 μM)+fulvestrant (1 μM). After 120 hr, total RNA was extracted using an RNeasy mini kit (Qiagen). 1 μg of total RNA was subjected to a Reverse Transcriptase reaction using a high capacity cDNA archive kit (P/N 4322171, Applied Biosystems) to give cDNA. The obtained cDNA was diluted 50-fold with Nuclease Free water (Promega), and 5 μL thereof was used for PCR reaction. 2×TaqMan Universal PCR Master Mix (12.5 μL) and 20×Probe & Primer (TaqMan Gene Expression Assays, 1.25 μL) and Nuclease Free water (6.25 μL) were blended. PCR reaction and analysis were performed using GeneAmp 7700 (Applied Biosystems). The reaction conditions were 50°C×2 min, 95°C×10 min, followed by 95°C×15 sec, 60°C×1 min, which cycle was repeated 40 times. For

138

data analysis, calculation was made with GAPDH as an internal control and according to

$\Delta\Delta Ct$ method

(see Applied Biosystems) (Fig. 9).

When fulvestrant, which is a hormonal therapeutic agent, is administered alone, the HER family molecule may increase, the stimulation therefrom may be enhanced, and the effect may be attenuated. From the results, however, compound A was found to have an HER signal blocking action. Based on this action, an effect of combined use of compound A and hormonal therapeutic agent can be confirmed.

Experimental Example 10

Effect of combined use (in vitro) of compound A and chemotherapeutic agent on human cancer cell line

HER2 high expressing human cancer cell lines, BT-474 (breast cancer), N87 (gastric cancer), Calu3 (lung cancer) and OE19 (esophageal cancer), were purchased from ATCC and used for the experiments. Cell growth determination test was performed using each cell and in accordance with Experimental Example 1, and the growth suppressive action by compound A and various chemotherapeutic agents was examined. The effect of combined use was determined by the method of Chou TC, Talalay P Adv. Enzyme Regul 22:27-55 (1984) (Table 1). In the Table, Combination Index at the time of inhibition of cell growth by 50% is shown.

Compound A showed an additive effect with almost all the chemotherapeutic agents used on HER2 high expressing cancer cells.

139

(Table 1)

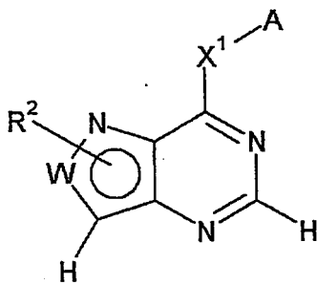
Anti-cancer drug	cell line			
	BT-474	N87	Calu-3	OE19
paclitaxel	1.10	-	1.08	1.22
doxorubicin hydrochloride	1.65	1.01	1.39	0.96
irinotecan hydrochloride	-	1.02	1.68	0.83
5FU	-	0.95	-	1.43
docetaxel	1.10	0.57	-	0.94
methotrexate	-	1.44	1.70	1.29

This application is based on patent application Nos. 2006-275841 and 2007-057902 filed in Japan, the contents of which are incorporated in full herein by this reference.

Claims

1. A pharmaceutical agent comprising (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent in combination.

2. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by the formula:



(I)

wherein W is $C(R^1)$ or N,

A is an optionally substituted aryl group or an optionally substituted heteroaryl group,

X^1 is $-NR^3-Y^1-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ or $-CHR^3-$

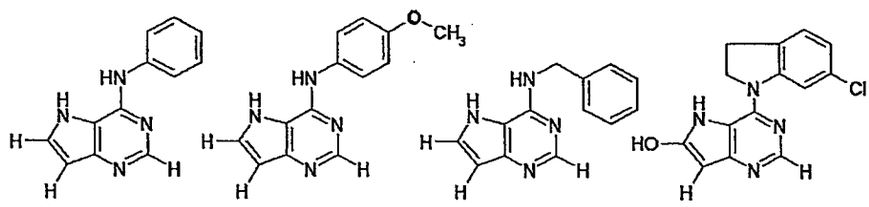
wherein R^3 is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or R^3 is optionally bonded to a carbon atom or a hetero atom on the aryl group or the heteroaryl group represented by A to form an optionally substituted ring structure, and

Y^1 is a single bond or an optionally substituted C_{1-4} alkylene or an optionally substituted $-O-(C_{1-4}$ alkylene$)-$,

R^1 is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom, and R^2 is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

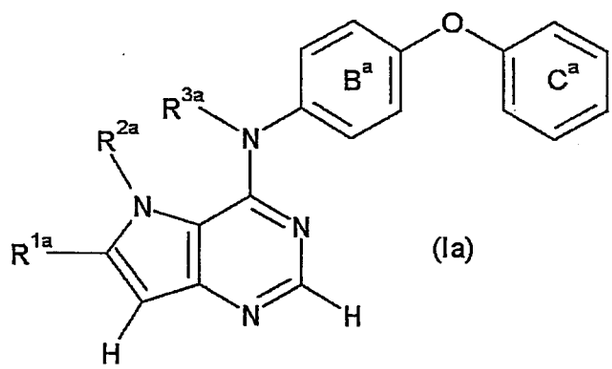
R^1 and R^2, or R^2 and R^3 are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure, provided that the

compounds represented by the formulas:



are excluded, or a salt thereof or a prodrug thereof.

3. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is a compound represented by formula:



(Ia)

wherein R^{1a} is a hydrogen atom or an optionally substituted group bonded via a carbon atom, a nitrogen atom or an oxygen atom,

R^{2a} is an optionally substituted group bonded via a carbon atom or a sulfur atom, or

R^{1a} and R^{2a}, or R^{2a} and R^{3a} are optionally bonded to form an optionally substituted ring structure,

R^{3a} is a hydrogen atom or an optionally substituted aliphatic hydrocarbon group, or

R^{3a} is optionally bonded to a carbon atom of the adjacent phenyl group to form an optionally substituted ring structure,

B^a is an optionally substituted benzene ring, and

C^a is an optionally substituted C_{6-18} aryl group, or a salt thereof or a prodrug thereof.

142

4. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof.

5. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the anti-cancer agent is an HER2 antibody, an EGFR antibody, an EGFR inhibitor, a VEGFR inhibitor or a chemotherapeutic agent.

6. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the anti-cancer agent is trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib or paclitaxel.

7. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the anti-cancer agent is doxorubicin hydrochloride, irinotecan hydrochloride, 5FU, docetaxel or methotrexate.

8. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is an HER2 antibody, an EGFR antibody, an EGFR inhibitor, a VEGFR inhibitor or a chemotherapeutic agent.

9. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib or paclitaxel.

10. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the anti-cancer agent is doxorubicin hydrochloride, irinotecan hydrochloride, 5FU, docetaxel or methotrexate.

11. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the hormonal therapeutic agent is an ER down-regulator.

12. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the hormonal therapeutic agent is fulvestrant.

13. The pharmaceutical agent of claim 1, wherein the HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton is N-{2-[4-({3-chloro-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}amino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethyl}-3-hydroxy-3-methylbutanamide or a salt thereof or a prodrug thereof, and the hormonal therapeutic agent is fulvestrant.

14. The pharmaceutical agent of claim 1, which is an agent for the prophylaxis or treatment of cancer.

15. The pharmaceutical agent of claim 14, wherein the cancer is breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, lung cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, colorectal cancer, small intestinal cancer, esophagus cancer or gastric cancer.

16. A method for the prophylaxis or treatment of cancer, which comprises administering (1) an effective amount of an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or

144

pyrazolopyrimidine skeleton and (2) an effective amount of a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent to a mammal.

17. Use of (1) an HER2 inhibitor having a pyrrolopyrimidine skeleton or pyrazolopyrimidine skeleton and (2) a hormonal therapeutic agent or anti-cancer agent for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of cancer.

FIG. 1

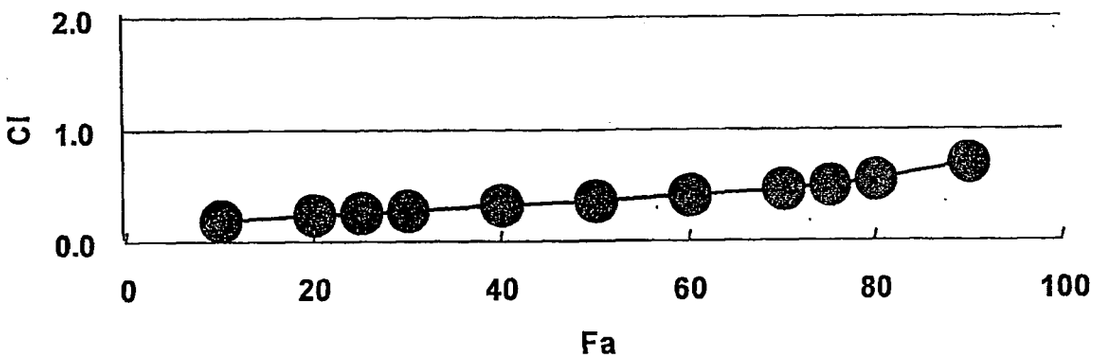

2.0
1.0
0.0
CI
0
20
40
60
80
100
Fa

FIG. 2

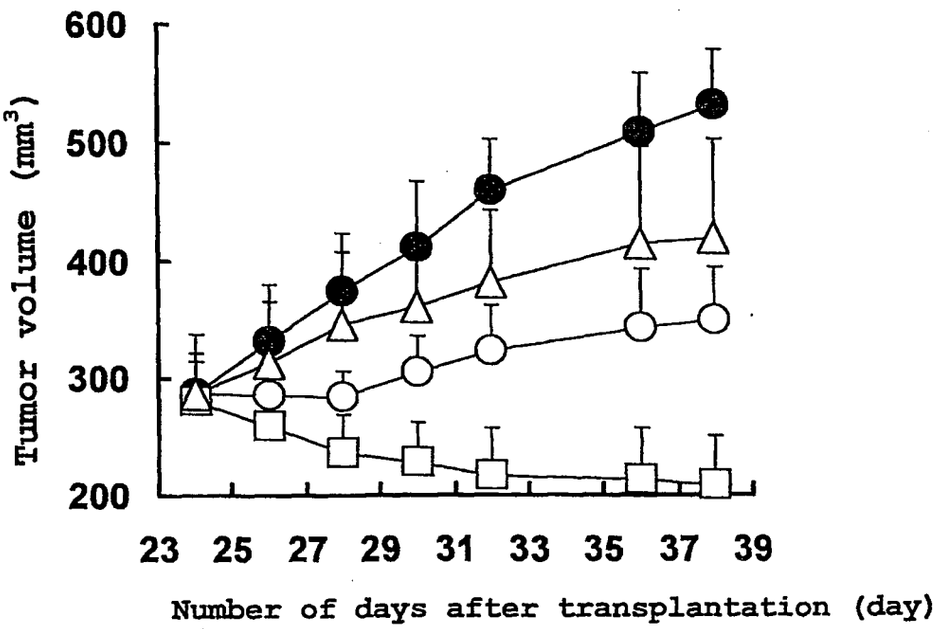

600
500
400
300
200
Tumor volume (mm3)
23
25
27
29
31
33
35
37
39
Number of days after transplantation (day)

FIG. 3

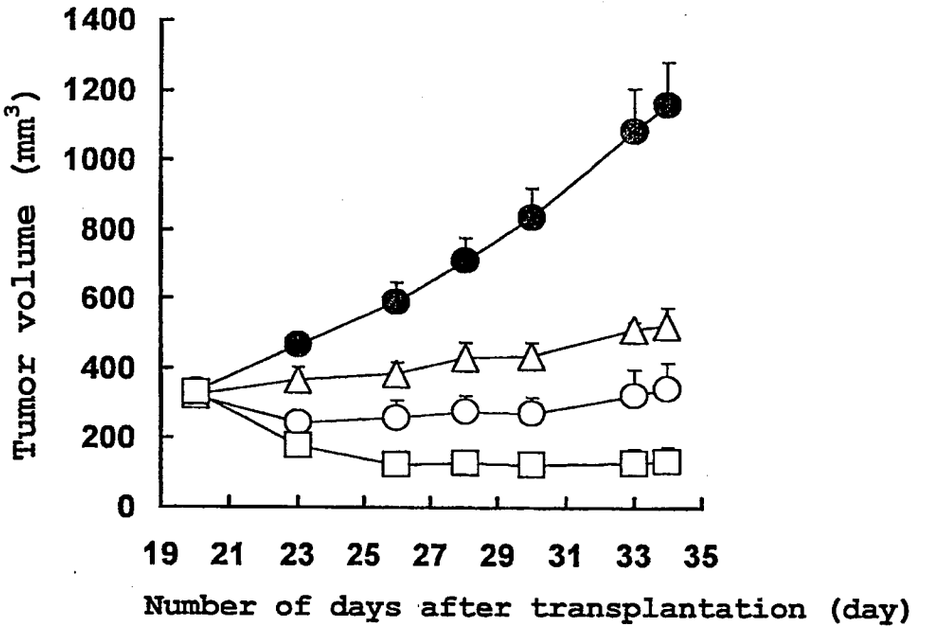

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm3)
19 21 23 25 27 29 31 33 35
Number of days after transplantation (day)

FIG. 4

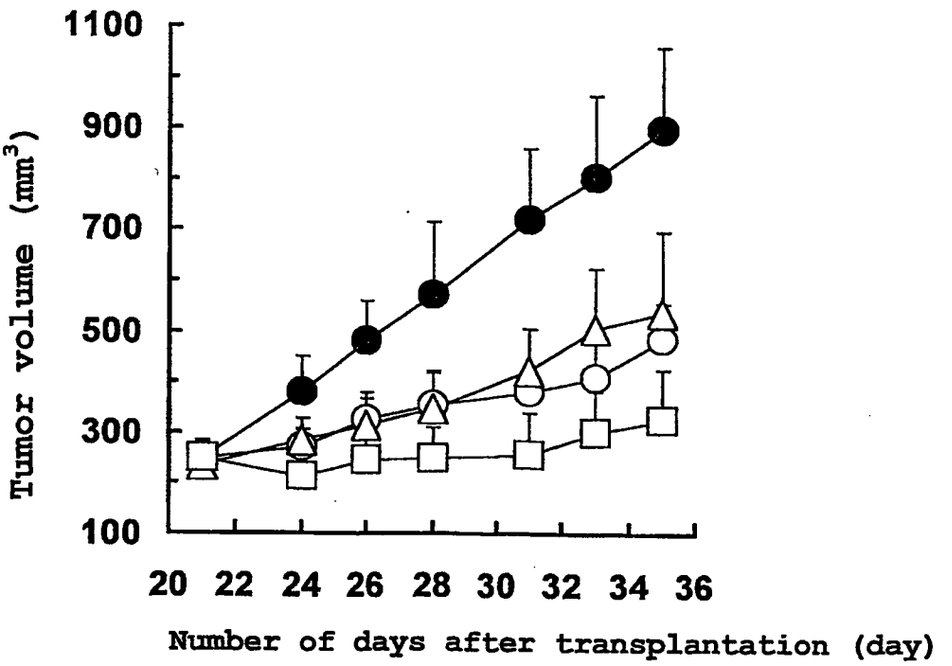

1100
900
700
500
300
100
Tumor volume (mm3)
20 22 24 26 28 30 32 34 36
Number of days after transplantation (day)

FIG. 5

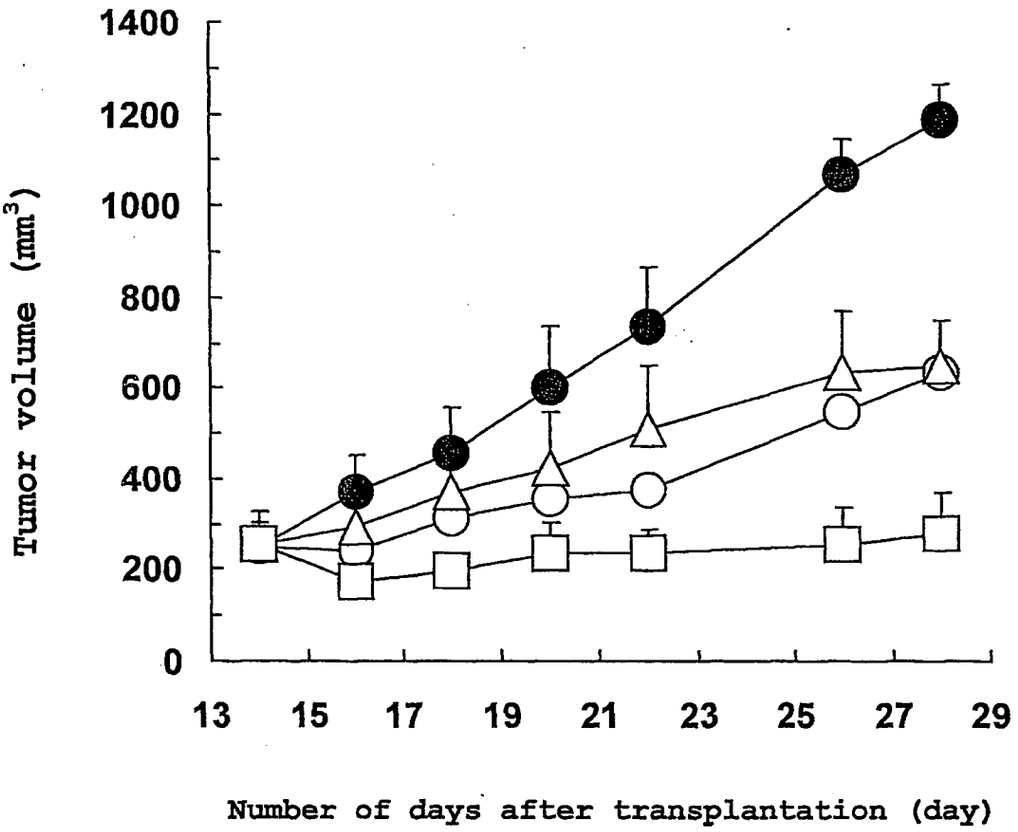

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm3)
13
15
17
19
21
23
25
27
29
Number of days after transplantation (day)

FIG. 6

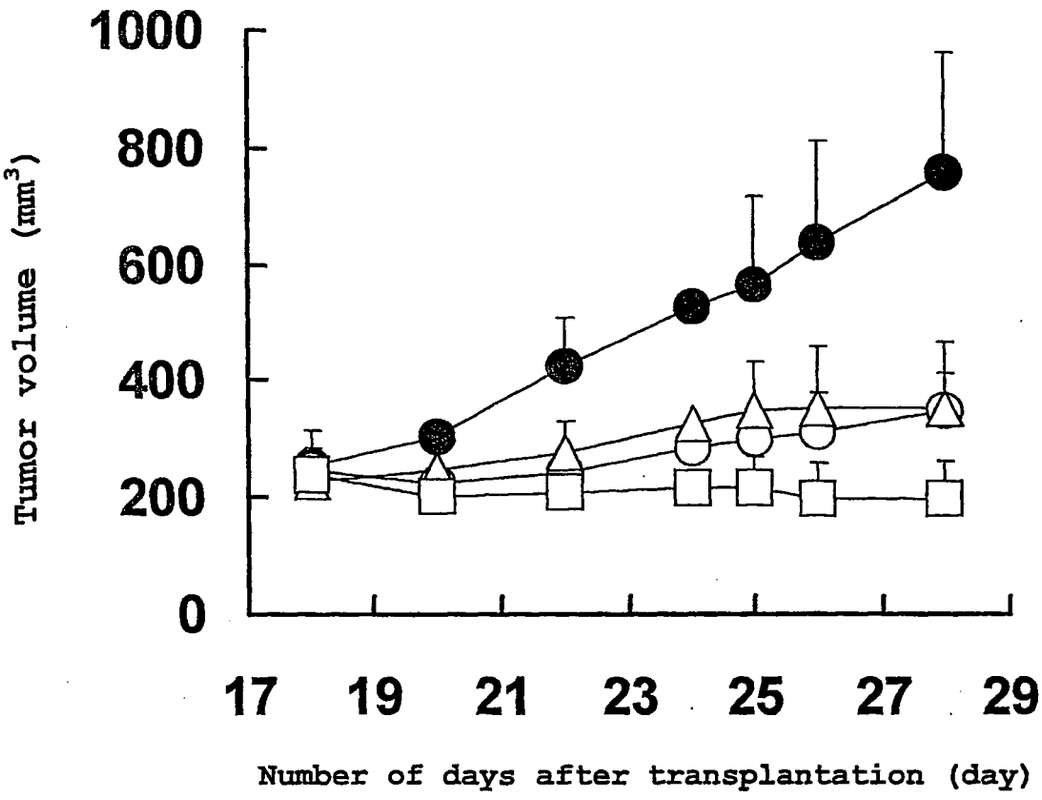

1000
800
600
400
200
0
Tumor volume (mm3)
17
19
21
23
25
27
29
Number of days after transplantation (day)

FIG. 7

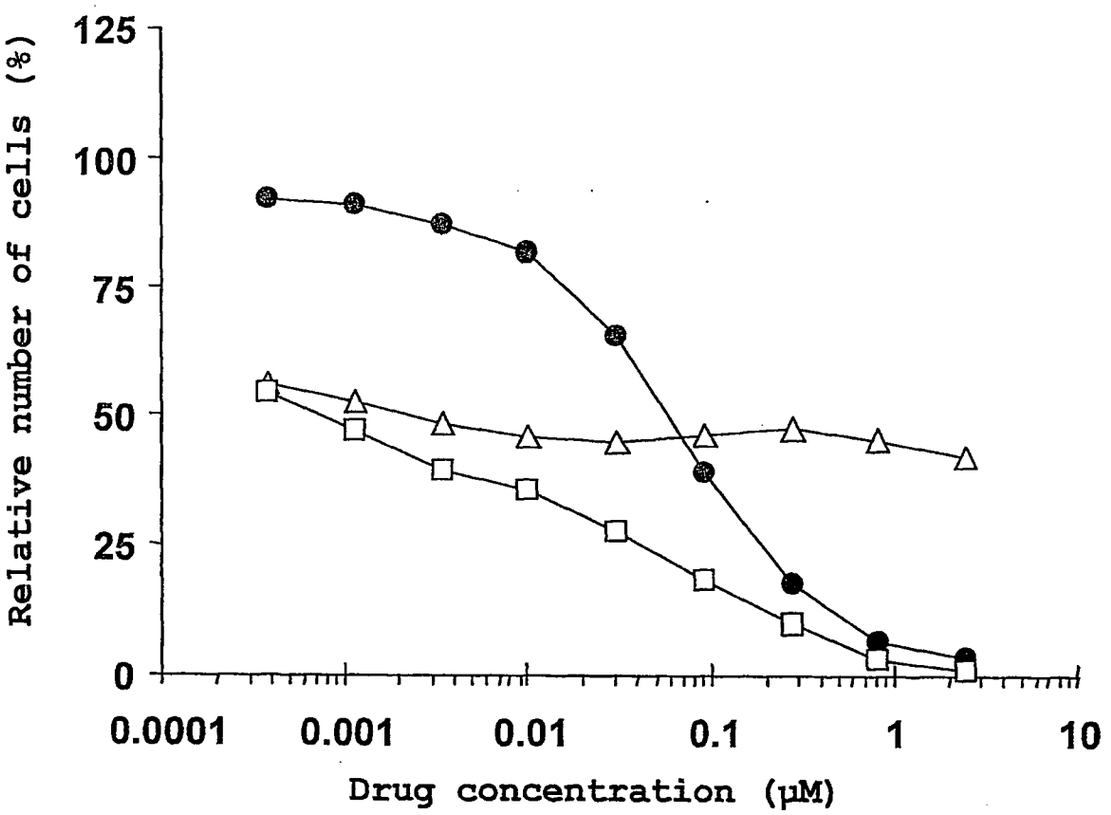

125
100
75
50
25
0
Relative number of cells (%)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
Drug concentration (μM)

FIG. 8

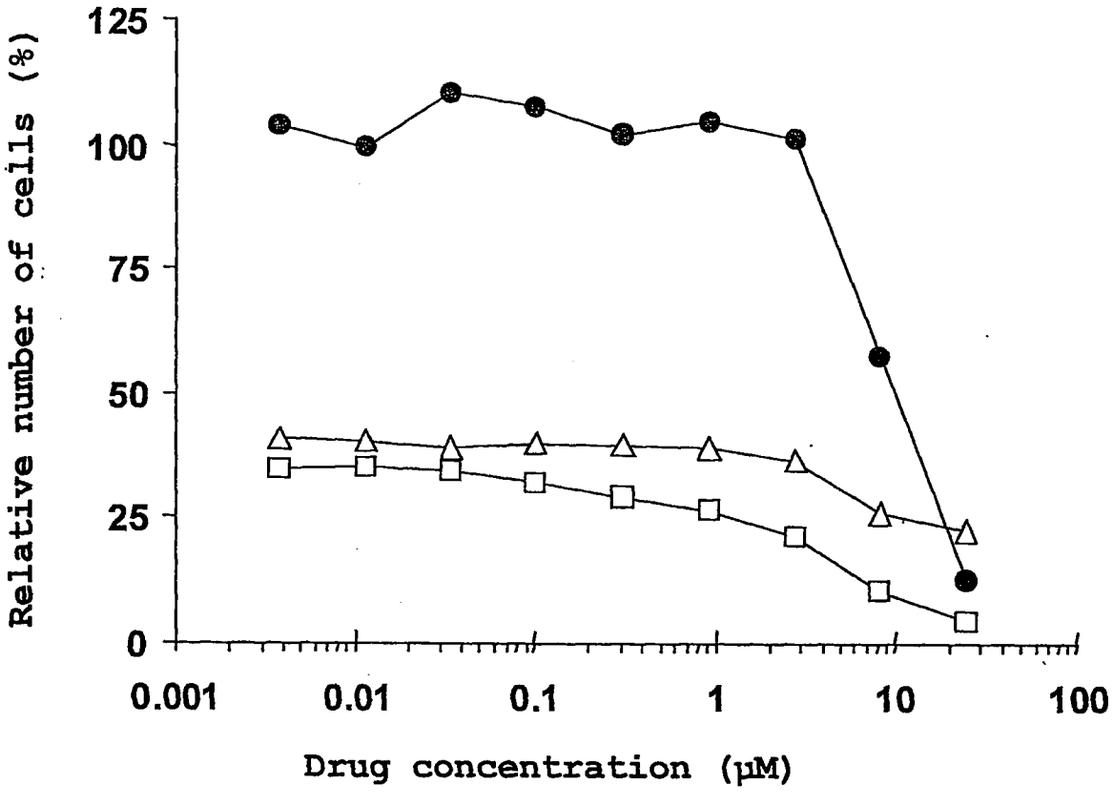
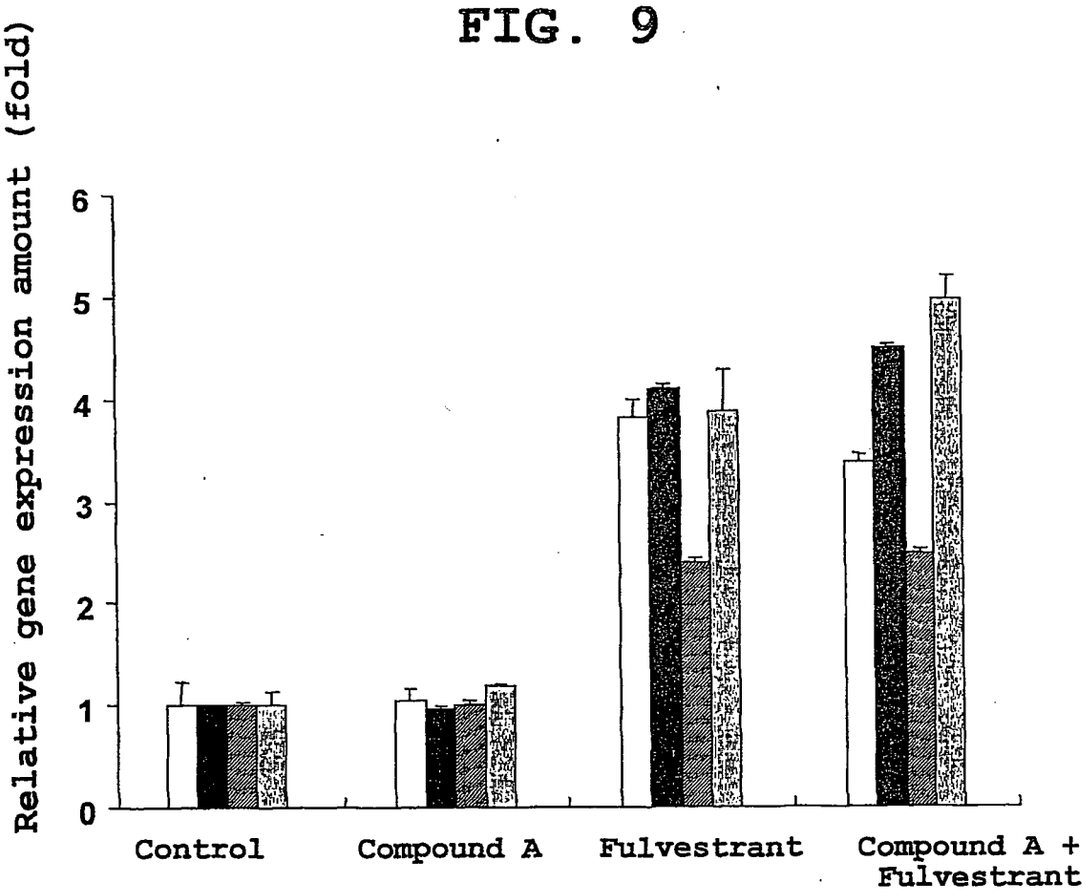

Relative number of cells (%)
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Drug concentration (μM)

FIG. 9


Relative gene expression amount (fold)
6
5
4
3
2
1
0
Control
Compound A
Fulvestrant
Compound A + Fulvestrant

FÁRMACO COMBINADO

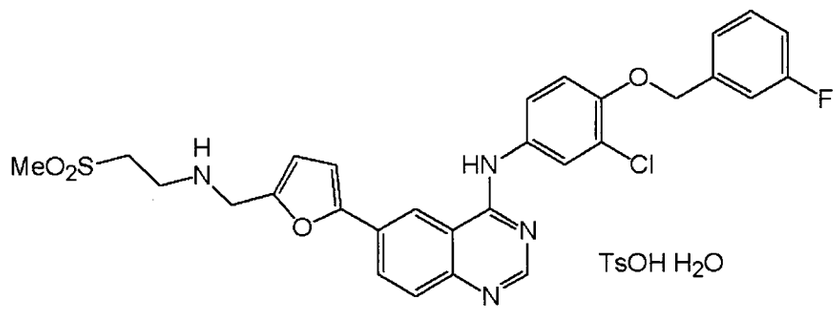
Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente farmacéutico que contiene (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación.

Antecedentes de la invención

El documento WO 2005/010451 describe un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o un esqueleto de pirazolopirimidina.

El documento WO 2005/120512 describe un uso terapéutico de una combinación de un compuesto representado por la fórmula



que es un inhibidor de HER2, y trastuzumab, etc., para cáncer de mama.

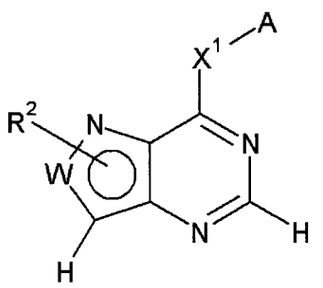
Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto proveer un agente farmacéutico que contiene (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación (de aquí en adelante en la presente, a veces abreviado como fármaco combinado de la presente invención), que es de utilidad como un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer.

Los presentes inventores realizaron estudios intensivos y hallaron que el uso de (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación muestra una acción anticancerígeno significativa en comparación con el uso de un único agente y al uso de otros agentes farmacéuticos combinados, y la ulterior investigación dio como resultado la terminación de la presente invención. Conforme a ello, la presente invención se refiere a

[1] un agente farmacéutico que contiene (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación;

[2] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(I)

en donde W es $C(R^1)$ o N,

A es un grupo arilo sustituido opcionalmente o un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente,

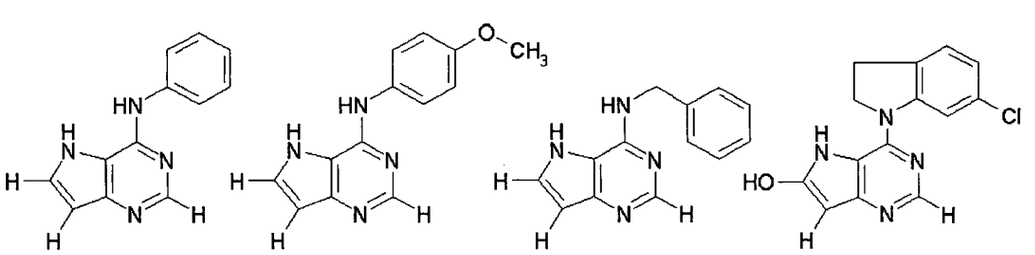
X^1 es $–NR^3–Y^1–$, –O–, –S–, –SO–, $–SO_2–$ o $–CHR^3–$

en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^3 está unido opcionalmente a un átomo de carbono o un heteroátomo en el grupo arilo o el grupo heteroarilo representado por A para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, y

Y^1 es un enlace simple o un alquileno $C_{1–4}$ sustituido opcionalmente o un –O–(alquileno $C_{1–4}$)– sustituido opcionalmente,

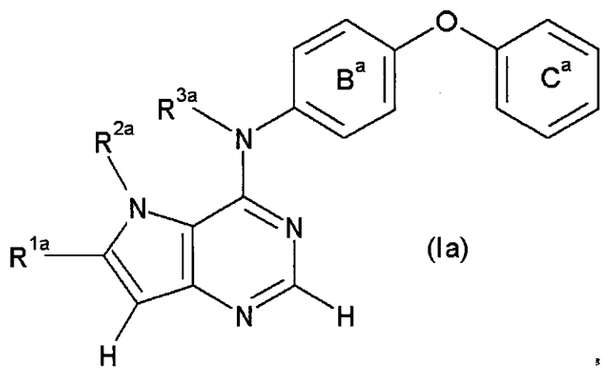
R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^1 y R^2, o R^2 y R^3 están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, (a veces mencionada como compuesto (I) en la presente memoria descriptiva), con la condición de que se excluyan los compuestos representados por las fórmulas:



o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[3] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ia)

en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2a} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1a} y R^{2a}, o R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

R^{3a} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^a es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, (a veces mencionado como compuesto (Ia) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o

uno de sus profármacos;

[4] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[5] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el agente anticancerígeno es un anticuerpo de HER2, un anticuerpo de EGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGFR o un agente quimioterapéutico;

[6] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el agente anticancerígeno es trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib o paclitaxel;

[7] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el agente anticancerígeno es clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de irinotecano, 5FU, docetaxel o metotrexato;

[8] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es un anticuerpo de HER2, un anticuerpo de EGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGFR o un agente quimioterapéutico;

[9] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib o paclitaxel;

[10] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de irinotecano, 5FU, docetaxel o metotrexato;

[11] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el agente terapéutico hormonal es un regulador hacia abajo de ER;

[12] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el agente terapéutico hormonal es fulvestrant;

[13] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente terapéutico hormonal es fulvestrant;

[14] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, que es un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer;

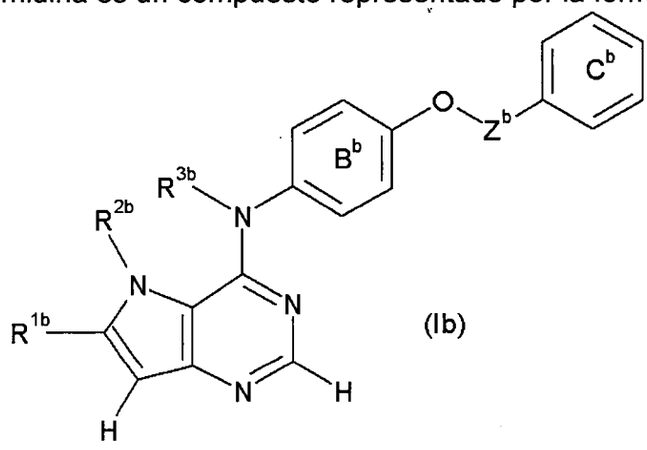
[15] el agente farmacéutico del punto [14] antes mencionado, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de esófago o cáncer gástrico;

[16] un método para la prevención o el tratamiento de cáncer, que comprende la administración (1) una cantidad efectiva de un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) una cantidad efectiva de un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno a un mamífero;

[17] uso de (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer, y similares.

Además, la presente invención se refiere a

[18] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ib)

en donde R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido

opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2b} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1b} y R^{2b}, o R^{2b} y R^{3b} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

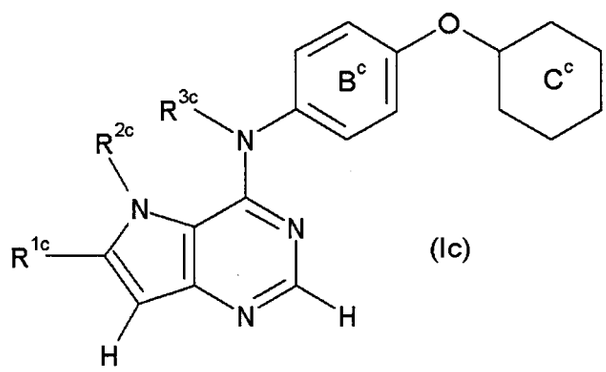
R^{3b} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^b es un anillo benceno sustituido opcionalmente,

C^b es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, y

Z^b es un grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (Ib) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[19] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ic)

en donde R^{1c} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2c} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1c} y R^{2c}, o R^{2c} y R^{3c} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

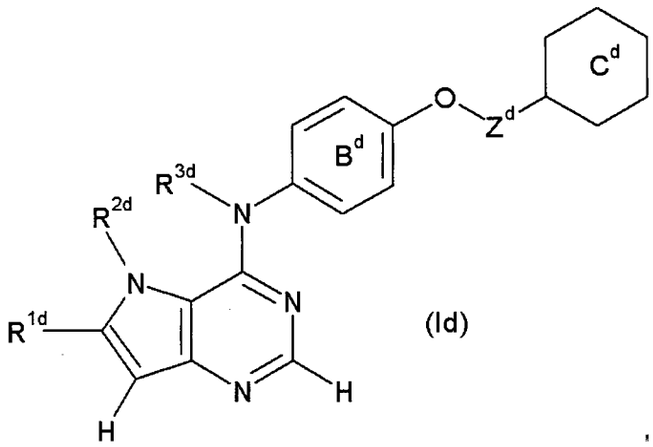
R^{3c} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

R^{3c} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^c es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^c es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (Ic) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[20] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Id)

en donde R^{1d} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2d} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1d} y R^{2d}, o R^{2d} y R^{3d} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3d} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

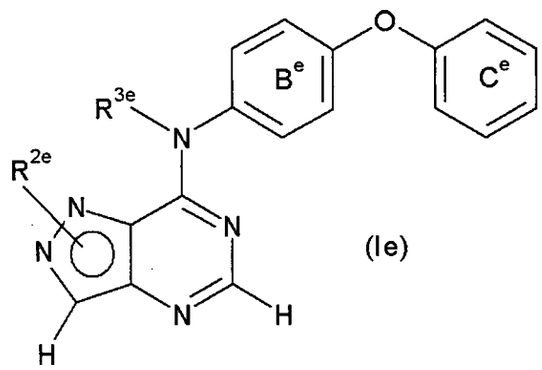
R^{3d} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^d es un anillo benceno sustituido opcionalmente,

C^d es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, y

Z^d es un grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (Id) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[21] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ie)

en donde R^{2e} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2e} y R^{3e} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3e} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

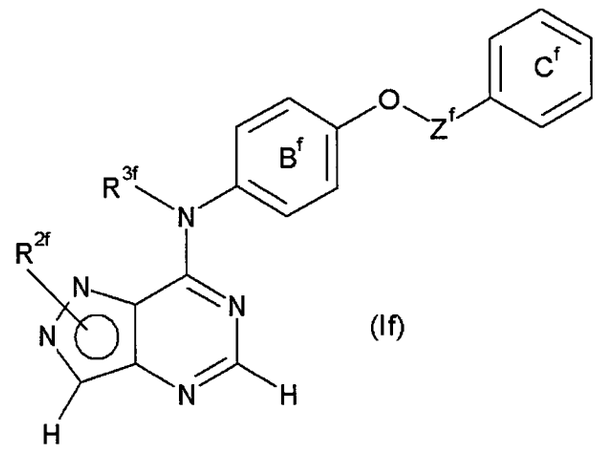
R^{3e} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^e es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^e es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (Ie) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[22] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:

160



(If)

en donde R^{2f} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2f} y R^{3f} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3f} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

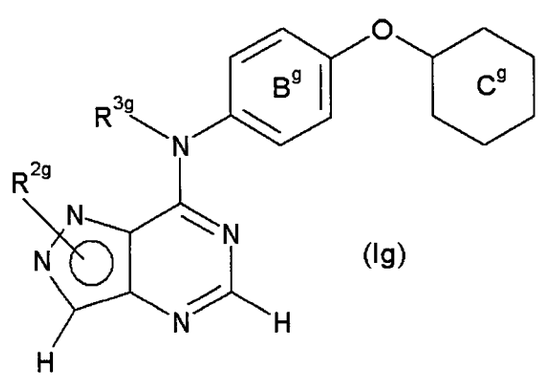
R^{3f} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^f es un anillo benceno sustituido opcionalmente,

C^f es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, y

Z^f es un grupo alquileno sustituido opcionalmente (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (If) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[23] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, en donde el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ig)

en donde R^{2g} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2g} y R^{3g} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3g} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

R^{3g} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^g es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^g es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, (en lo sucesivo a veces se mencionará como compuesto (Ig) en la presente memoria descriptiva) o una de sus sales o uno de sus profármacos, y similares.

La presente invención se explica en detalle a continuación.

Efecto de la invención

Un agente farmacéutico que contiene (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación es de utilidad como un agente seguro para la prevención o el tratamiento de cáncer dado que muestra una significativa acción anticancerígeno en comparación con el uso como agente único y el uso de otros agentes farmacéuticos combinados.

Un agente terapéutico hormonal aumenta la molécula de la familia de HER y mejora la estimulación de la molécula de la familia de HER, posiblemente limitando así el efecto. Por el contrario, un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina bloquea las señales de HER. Conforme a ello, un agente farmacéutico que particularmente comprende (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal en combinación previene un aumento en la molécula de la familia de HER en comparación con el uso de un agente terapéutico hormonal como agente único, y permite el uso de un agente farmacéutico con un mecanismo diferente en combinación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto de un uso combinado del compuesto A y trastuzumab para el crecimiento de la línea celular de cáncer de mama humano con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el índice de combinación y el eje transversal muestra la fracción afectada; Fa. El efecto del uso combinado cuando el índice de combinación (CI) es 1 es un efecto aditivo,

cuando es inferior a 1, es un efecto sinérgico, y cuando no es inferior a 1, es un efecto de acción en contrario.

La Figura 2 muestra el efecto de un uso combinado del compuesto A y trastuzumab para el crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer de mama humano con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el volumen tumoral y el eje transversal muestra la cantidad de días después del trasplante. El efecto del uso combinado se analizó por análisis de varianza de dos vías. (●; grupo de control, ○; compuesto A, Δ; trastuzumab, □; compuesto A + trastuzumab)

La Figura 3 muestra el efecto de un uso combinado de compuesto A y trastuzumab para el crecimiento tumoral de tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el volumen tumoral y el eje transversal muestra la cantidad de días después del trasplante. El efecto del uso combinado se analizó por análisis de varianza de dos vías. (●; grupo de control, ○; compuesto A, Δ; trastuzumab, □; compuesto A + trastuzumab).

La Figura 4 muestra el efecto de un uso combinado de compuesto A y cetuximab para el crecimiento tumoral de tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el volumen tumoral y el eje transversal muestra la cantidad de días después del trasplante. El efecto del uso combinado se analizó por análisis de varianza de dos vías. (●; grupo de control, ○; compuesto A, Δ; cetuximab, □; compuesto A + cetuximab)

La Figura 5 muestra el efecto de un uso combinado de compuesto A y erlotinib para el crecimiento tumoral de tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el volumen tumoral y el eje transversal muestra la cantidad de días después del trasplante. El efecto del uso combinado se analizó por análisis de varianza de dos vías. (●; grupo de control, ○; compuesto A, Δ; erlotinib, □; compuesto A + erlotinib)

La Figura 6 muestra el efecto de un uso combinado de compuesto A y paclitaxel para el crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer de mama humano con alto grado de expresión de HER2, en donde el eje vertical muestra el volumen tumoral y el eje transversal muestra la cantidad de días después del trasplante. El efecto del uso combinado se analizó por análisis de varianza de dos vías. (●; grupo de control, ○; compuesto A, Δ; paclitaxel, □; compuesto A + paclitaxel)

La Figura 7 muestra la inhibición del crecimiento de células BT–474 por un uso combinado de compuesto A y fulvestrant en comparación con cada uso como agente único. Usando un método de tinción SRB, se realizó un ensayo de inhibición del crecimiento celular. El eje transversal muestra la concentración de

cada agente farmacéutico y el eje vertical muestra la cantidad de células (%) cuando un grupo libre de la adición de un agente farmacéutico es del 100%. (●; compuesto A solo, Δ; fulvestrant solo, □; compuesto A + fulvestrant)

La Figura 8 muestra la inhibición del crecimiento de células MCF–7 por un uso combinado de compuesto A y fulvestrant en comparación con cada uso como agente único. Usando un método de tinción SRB, se realizó un ensayo de inhibición del crecimiento celular. El eje transversal muestra la concentración de cada agente farmacéutico y el eje vertical muestra la cantidad de células (%) cuando un grupo libre de la adición de un agente farmacéutico es del 100%. (●; compuesto A solo, Δ; fulvestrant solo, □; compuesto A + fulvestrant)

La Figura 9 muestra un incremento en la expresión del gen de la familia HER por medio de un tratamiento con fulvestrant, cuando en el eje vertical muestra la cantidad de expresión de cada gen y la cantidad de expresión del grupo de control de cada gen es 1. En la Figura 4, las barras en cada gráfico para los grupos de control, compuesto A, fulvestrant y compuesto A + fulvestrant muestran las cantidades de expresión de EGFR, HER2, HER3 y HER4 desde la izquierda (abierto: EGFR, cerrado: HER2, sombreado: HER3, punteado: HER4)

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, el "arilo" en el "grupo arilo" y los sustituyentes incluye un grupo arilo monocíclico y un grupo arilo policíclico fusionado. Como "grupo arilo", por ejemplo, se puede mencionar un grupo arilo C_{6-18}. Como "grupo arilo C_{6-18}", se pueden mencionar, por ejemplo, fenilo, bifenililo, naftilo, antrilo, fenantrilo y acenaftilenilo.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, el "heterociclil–" en el "grupo heterocíclico" y el sustituyente comprende un grupo heteroarilo y un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado. En la presente memoria descriptiva, como "grupo heterocíclico" (y "heterociclil–" en los sustituyentes) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros (con preferencia, de 5 a 8 miembros) (por ejemplo, grupo heteroarilo o un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado) que contiene, como un átomo (átomo del anillo) que constituye un sistema de anillo, uno o varios (con preferencia, 1 a 4, con mayor preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia aún, 1 ó 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre oxidado opcionalmente y un átomo de nitrógeno y similares (con preferencia, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, etc.).

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo hidrocarburo alifático", se puede mencionar un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene 1 a 15 átomos de carbono (con preferencia, 1 a 8 átomos de carbono). Como tal "grupo hidrocarburo alifático" se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo cicloalquilo C_{3-8} y similares.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo heteroarilo" se pueden mencionar un grupo heterocíclico monocíclico aromático (por ejemplo, grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–oxadiazolilo, 1,2,4–oxadiazolilo, 1,3,4–oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3–tiadiazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, 1,3,4–tiadiazolilo, 1,2,3–triazolilo, 1,2,4–triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares) y un grupo heterocíclico fusionado aromático (por ejemplo, grupo heterocíclico fusionado aromático de 8 a 12 miembros tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H–indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2–benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2–benzisotiazolilo, 1H–benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α–carbolinilo, β–carbolinilo, γ–carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenatridinilo, fenatrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2–b]piridazinilo, pirazolo[1,5–a]piridilo, imidazo[1,2–a]piridilo, imidazo[1,5–a]piridilo, imidazo[1,2–b]piridazinilo, imidazo[1,2–a]pirimidinilo, 1,2,4–triazolo[4,3–a]piridilo, 1,2,4–triazolo[4,3–b]piridazinilo y similares) y otros. Como grupo heterocíclico fusionado aromático, se prefiere un heterociclo en el que el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado está fusionado con un anillo benceno y un heterociclo en donde dos heterociclos iguales o diferentes del grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado están fusionados.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo heterocíclico alifático" se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático de 3 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (con preferencia, saturado) tales como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dihidro–1,2,4–oxadiazolilo y similares, y otros.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo alquilo C_{1-8}" se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, n–propilo, i–propilo, n–butilo, i–butilo, s–butilo, t–butilo, n–pentilo, i–pentilo, t–pentilo, neopentilo, n–hexilo, i–hexilo, n–heptilo y n–octilo y similares, dando preferencia a un grupo alquilo C_{1-6}. Más aún, en la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo alquilo C_{1-4}" se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, n–propilo, i–propilo, n–butilo e i–butilo.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como "grupo alquenilo C_{2-8}" se pueden mencionar, por ejemplo, vinilo, (1– o 2–)propenilo, (1–, 2– o 3–)butenilo, pentenilo, octenilo y (1, 3–)butadienilo, dando preferencia un grupo alquenilo C_{2-4}.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "grupo alquinilo C_{2-8}" se pueden mencionar, por ejemplo, etinilo, (1– o 2–)propinilo, (1–, 2– o 3–)butinilo, pentinilo y octinilo, dando preferencia a un grupo alquinilo C_{2-4}.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "grupo cicloalquilo C_{3-8}" se pueden mencionar, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, dando preferencia a un grupo cicloalquilo C_{3-6}.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "alquileno C_{1-4}" se pueden mencionar, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y propileno y similares.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "–O–(alquileno C_{1-4})–", se pueden mencionar, por ejemplo, $–OCH_2–$, $–OCH_2CH_2–$, $–O(CH_2)_3–$, $–O(CH_2)_4–$, $–OCH(CH_3)–$, $–OC(CH_3)_2–$, $–OCH(CH_3)CH_2–$, $–OCH_2CH(CH_3)–$, $–OC(CH_3)_2CH_2–$ y $–OCH_2C(CH_3)_2–$ y similares.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "grupo aril C_{6-18}–carbonilo" se pueden mencionar, por ejemplo, benzoílo, naftoílo, antrilcarbonilo, fenantrilcarbonilo y acenaftilenilcarbonilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo", se pueden mencionar, por ejemplo, bencilcarbonilo, 3–fenilpropionilo, 2–fenilpropionilo, 4–fenilbutirilo y 5–fenilpentanoílo y similares.

En la presente memoria descriptiva, salvo que se especifique otra cosa, como el "halógeno" se pueden mencionar, flúor, cloro, bromo y yodo.

Como el "grupo heterociclil–carbonilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre", es preferible "un grupo amino–carbonilo cíclico de 5 a 8 miembros que opcionalmente tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre", se pueden mencionar, por ejemplo, pirrolidin–1–ilcarbonilo, piperidin–1–ilcarbonilo, piperazin–1–ilcarbonilo, morfolin–4–ilcarbonilo, tiomorfolin–4–ilcarbonilo y similares.

En la fórmula antes mencionada, como el "grupo arilo" para A, es preferible un grupo arilo C_{6-18} y el fenilo es de mayor preferencia.

El "grupo arilo" y "grupo heteroarilo" para A está sustituido opcionalmente con un grupo representado por la fórmula $–Y^2–B$, en donde Y^2 es un enlace simple, –O–, –O–(alquileno C_{1-3})– (con preferencia, $–OCH_2–$), –NH– o –S–, y B es un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo

R66

carbamoílo, un grupo ureído, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo o un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

Como Y^2, son preferibles un enlace simple, –O– u $–OCH_2–$, y –O– u $–OCH_2–$ son de mayor preferencia. En particular, se prefiere –O–.

Como el "grupo arilo" para B, se prefiere un grupo arilo C_{6-18}, y fenilo es de mayor preferencia.

Como el "grupo heterocíclico" para B, se prefiere el "grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" antes mencionado, y piridilo es de mayor preferencia.

El "grupo arilo", "grupo heterocíclico", "grupo aril C_{6-18}–carbonilo" o "grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo" para B pueden tener, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, hidroxi, alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente, alcoxi C_{1-4}–metilo, hidroxil–alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, ciano, carbamoílo, sulfamoílo, nitro, amino, alquil C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino y alquil C_{1-4}–sulfonilamino, en cualquier posición sustituible. Como el sustituyente del "grupo arilo" para B, se prefieren halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi y similares. De ellos, se prefieren alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente (por ejemplo, trifluorometilo) y similares.

El "grupo arilo" y "grupo heteroarilo" para A también puede tener, además del grupo representado por la fórmula $–Y^2–B$ antes mencionado, 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes en posiciones opcionales sustituibles. Como tal sustituyente, se pueden mencionar sustituyentes similares a los ejemplificados para el "grupo arilo" o "grupo heterocíclico" para B. Como tal sustituyente, se prefieren halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente y similares, se pueden mencionar cloro, metilo y similares. De ellos se prefiere halógeno (por ejemplo, cloro).

Como A, se pueden mencionar, por ejemplo, 3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenilo, 3–cloro–4–[(3–fluorobencil)oxi]fenilo, 3–metil–4–[3–(trifluorometoxi)fenoxi]fenilo, 3–cloro–4–(3–clorofenoxi)fenilo, 3–cloro–4–[3–(trifluorometoxi)fenoxi]fenilo y similares. De ellos se prefieren 3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenilo y similares.

Como el "grupo hidrocarburo alifático" para R^3, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8} y un grupo cicloalquilo C_{3-8}.El "grupo hidrocarburo alifático" para R^3 está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, ciano, carbamoílo, sulfamoílo, nitro,

amino, alquil C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino y alquil C_{1-4}–sulfonilamino.

El "alquileno C_{1-4}" y "–O–(alquileno C_{1-4})–" para Y^1 están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, ciano, carbamoílo, sulfamoílo, nitro, amino, alquil C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino y alquil C_{1-4}–sulfonilamino.

Como X^1, se prefiere $–NR^3–$, en donde R^3 es como se definió con anterioridad.

Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como W, se prefiere $C(R^1)$.

Como R^1, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^1, se puede mencionar un grupo de la fórmula $–X^2–R^4$, en donde X^2 es un enlace simple, –NH– u –O– y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

El "grupo alquilo C_{1-8}", "grupo alquenilo C_{2-8}", "grupo alquinilo C_{2-8}", "grupo alquil C_{1-8}–carbonilo", "grupo cicloalquilo C_{3-8}", "grupo arilo C_{6-18}", "grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}", "grupo aril C_{6-18}–carbonilo", "grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo", "grupo heterocíclico", "grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}", "grupo heterociclil–carbonilo" y "grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo" están sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con uno o varios (con preferencia, 1 a 5, con mayor preferencia, 1 a 3) sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $–(CH_2)_m–Q$,

(e) $–(CH_2)_m–Z^1–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

168

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente)

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4} (en la presente de aquí en adelante, a veces mencionado como grupo sustituyente T).

En estas fórmulas, m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ o $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$, y

Z^2 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$. En estas fórmulas, $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con uno o varios (con preferencia, 1 a 5, con mayor preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$.

En estas fórmulas, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 forman un anillo junto con un átomo de nitrógeno. Más aún, en estas fórmulas, R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^9 es alquilo C_{1-4}. Cuando R^6 y R^7 forman un anillo junto con un átomo de nitrógeno, como el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático de 3 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (con preferencia, saturado)

tales como azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, heptametileneimino, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y otros.

Como X^2, se prefieren un enlace simple.

Como R^4, se prefieren un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo arilo C_{6-18} o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Como el "grupo arilo C_{6-18}" para R^4, se prefiere fenilo. Como el "grupo heterocíclico" para R^4, se prefiere el "grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" antes mencionado, y furilo es de mayor preferencia.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2, se pueden mencionar un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

El "grupo alquilo C_{1-8}", "grupo alquenilo C_{2-8}", "grupo alquinilo C_{2-8}", "grupo alquil C_{1-8}–carbonilo", "grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo", "grupo cicloalquilo C_{3-8}", "grupo arilo C_{6-18}", "grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}", "grupo aril C_{6-18}–carbonilo", "grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo", "grupo aril C_{6-18}–sulfonilo", "grupo heterocíclico", "grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}", "grupo heterociclil–carbonilo" y "grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo" están sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con uno o varios (con preferencia, 1 a 5, con mayor preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente T antes mencionado.

Como R^2, se prefieren un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo o grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En particular, se prefieren grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente y similares y, por ejemplo, se pueden mencionar etilo sustituido en la posición 2 y similares. Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente, se prefieren (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ en el grupo sustituyente T antes mencionado y similares, en particular aquellos en donde m es 0, Z^2 es $-NR^8-CO-$ u $-O-$ y Q es hidroxi, a saber, $-O-(CH_2)_n-OH$ o $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)) y similares. En particular, se prefiere $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH((CH_2)_n$ sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)). En estas fórmulas, R^8 preferiblemente es un átomo de hidrógeno y n preferiblemente es 2. Como el

resto de $(CH_2)_n$, se pueden mencionar $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$ y similares y se prefieren $-CH_2-C(CH_3)_2-$ y similares.

Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente para R^2, se prefieren (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) del grupo sustituyente T antes mencionado y similares, en particular aquellos en donde m es 0, Z_2 es $-NR^8-CO-$ u $-O-$, y Z_1 es $-SO_2-$, a saber, $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) o $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) ($(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)) y similares. En estas fórmulas, R^8 preferiblemente es un átomo de hidrógeno, y n preferiblemente es, 1 ó 2. Como el resto de $(CH_2)_n$, se pueden mencionar $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y similares. Como el resto de alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, tert-butilo y similares.

Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente para R^2, se pueden mencionar, por ejemplo, $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-CH_2-SO_2-CH_3$, $-NH-CO-C(CH_3)_2-SO_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-SO_2-C(CH_3)_3$ y similares y se prefieren $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ y similares.

Como el "grupo arilo C_{6-18}" para R^2, se prefiere fenilo. Como el "grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}" para R^2, se prefiere bencilo. Como el "grupo aril C_{6-18}–carbonilo" para R^2, se prefiere benzoílo. Como el "grupo aril C_{6-18}–sulfonilo" para R^2, se prefiere fenilsulfonilo. Como el "grupo heterocíclico" o "heterociclil–" del "grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}", se prefieren "grupo heterociclil–carbonilo" y "grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo" para R^2, se prefiere el "grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" antes mencionado o el "grupo heterocíclico alifático" antes mencionado, y furilo o tetrahidrofurilo tienen mayor preferencia.

En los sustituyentes que puede tener un grupo representado por R^2, cuando R^6 y R^7 forman un anillo junto con un átomo de nitrógeno, el "anillo" tiene también opcionalmente 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes iguales o diferentes. Como tales sustituyentes, se pueden mencionar sustituyentes similares a los ejemplificados para el "grupo arilo" o "grupo heterocíclico" para B.

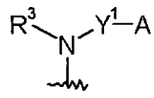
El "grupo carbamoílo" y "grupo ureído" antes mencionados tienen opcionalmente 1 ó 2 grupos alquilo C_{1-8} sustituidos opcionalmente. De modo alternativo, el "grupo carbamoílo" y "grupo ureído" puede tener dos sustituyentes y pueden formar un anillo sustituido opcionalmente, junto con el átomo de nitrógeno adyacente. Como el "anillo" del "anillo sustituido opcionalmente", se pueden mencionar anillos similares a los formados por R^6 y R^7 junto con un átomo de nitrógeno tal como se ejemplificó con anterioridad. Como el "sustituyente" del "grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente" y como el "sustituyente" del "anillo sustituido opcionalmente", se pueden mencionar grupos similares a los

sustituyentes del grupo sustituyente T antes mencionado.

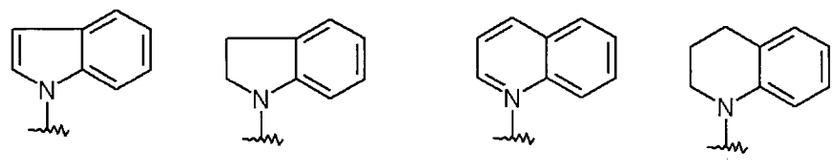
Como el "grupo carbamoílo sustituido opcionalmente", se pueden mencionar carbamoílo, alquil C_{1-8}–carbamoílo, di(alquil C_{1-8})carbamoílo, aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbamoílo, azetidin–1–ilcarbonilo, pirrolidin–1–ilcarbonilo, piperidin–1–ilcarbonilo, piperazin–1–ilcarbonilo, morfolin–4–ilcarbonilo, tiomorfolin–4–ilcarbonilo, (alquil C_{1-4})piperidin–1–ilcarbonilo, (aril C_{6-18}–alquil C_{1-4})piperidin–1–ilcarbonilo y similares.

Como el "grupo ureído sustituido opcionalmente", se pueden mencionar ureído, 3–(alquil C_{1-8})ureído, 3,3–di(alquil C_{1-8})ureído, 3–(aril C_{6-18}–alquil C_{1-4})ureído, azetidin–1–ilcarbonilamino, pirrolidin–1–ilcarbonilamino, piperidin–1–ilcarbonilamino, piperazin–1–ilcarbonilamino, morfolin–4–ilcarbonilamino, tiomorfolin–4–ilcarbonilamino, (alquil C_{1-4})piperidin–1–ilcarbonilamino, (aril C_{6-18}–alquil C_{1-4})piperidin–1–ilcarbonilamino y similares.

Como la "estructura del anillo" de la estructura de anillo sustituida opcionalmente formada por R^3 unida a un átomo de carbono o un heteroátomo en el grupo arilo o el grupo heteroarilo representado por A, se puede mencionar un heterociclo que contiene nitrógeno saturado o insaturado (con preferencia, saturado) de 4 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros). Específicamente,



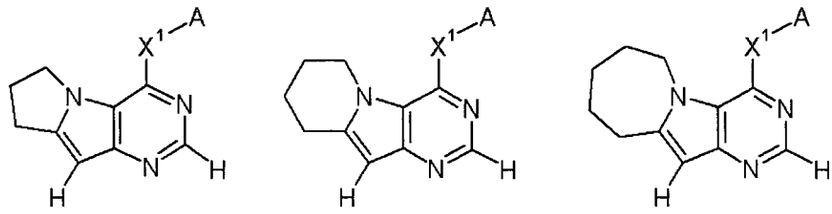
es



.La "estructura de anillo" puede tener 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes iguales o diferentes en cualquier posición sustituible. Como tales sustituyentes, se pueden mencionar sustituyentes similares a los ejemplificados para "grupo arilo" o "grupo heterocíclico" para B.

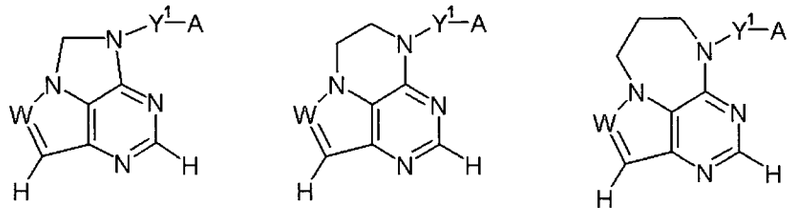
Como la "estructura de anillo" de la estructura de anillo sustituida opcionalmente formada por R^1 y R^2 unidos entre sí, se puede mencionar un heterociclo saturado o insaturado (con preferencia, saturado) de 4 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros). Cuando R^1 y R^2 están unidos para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, se pueden mencionar, por ejemplo,

172



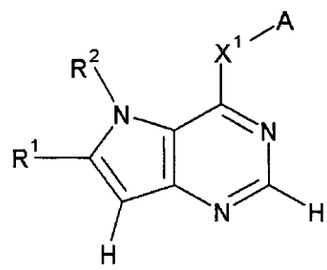
en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, y similares.

Como la "estructura de anillo" de la estructura de anillo sustituida opcionalmente formada por R^2 y R^3 unidos entre sí, se pueden mencionar un heterociclo saturado o insaturado (con preferencia, saturado) de 4 a 8 miembros (con preferencia, de 5 a 7 miembros). Cuando R^2 y R^3 están unidos para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, se pueden mencionar, por ejemplo,



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, y similares. La "estructura de anillo" formada por R^1 y R^2, o R^2 y R^3 unidos entre sí pueden tener 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2) sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo sustituyente T antes mencionado en cualquier posición sustituible.

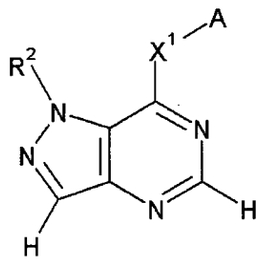
Cuando W es $C(R^1)$, el compuesto (I) está representado por la siguiente fórmula (IA):



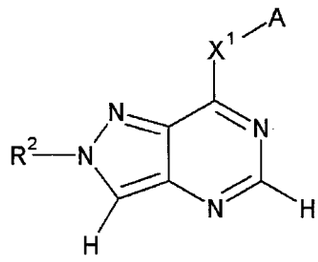
(IA)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Cuando W es N, el compuesto (I) está representado por las siguientes fórmulas (IB) o (IC):



(IB)



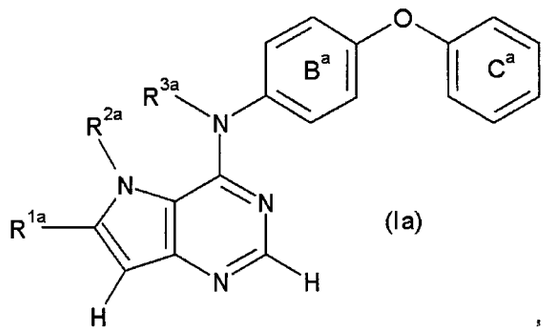
(IC)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

Específicamente, como compuesto (I) o una de sus sales o uno de sus profármacos, se usan preferentemente los siguientes compuestos (Ia) – (Ik) o una de sus sales o uno de sus profármacos y similares.

Compuesto (Ia)

Un compuesto representado por la fórmula:



(Ia)

en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2a} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1a} y R^{2a}, o R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

2/2 46382 1ft

R^{3a} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^a es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^{1a}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^1.

Como R^{1a}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2a}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" construida por R^{1a} y R^{2a}, o R^{2a} y R^{3a} unidos entre sí, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" construida por R^1 y R^2, o R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3a}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" construida por R^{3a} unidos a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se puede usar una "estructura de anillo sustituida opcionalmente" construida por R^3 unidos a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como R^{3a}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como el sustituyente del "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a, se usan, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, hidroxi, alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente, alcoxi C_{1-4}–metilo, hidroxil–alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, ciano, carbamoílo, sulfamoílo, nitro, amino, alquil C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino y alquil C_{1-4}–sulfonilamino.

Como el sustituyente del "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a, se prefieren halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, cloro, metilo y similares. De ellos se prefiere halógeno (por ejemplo, cloro). Como B^a, se puede mencionar un anillo benceno en donde la posición 1 del anillo son los átomos de carbono unidos a N y la posición

3 está sustituida con cloro o metilo (con preferencia, cloro) y similares.

Como el "grupo arilo C_{6-18}" del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a, se usan, por ejemplo, fenilo, bifenililo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y similares. De ellos se prefiere fenilo.

Como el "sustituyente" del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a, se usan aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "sustituyente" del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a, se prefieren halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi y similares. De ellos se prefieren alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente (por ejemplo, trifluorometilo) y similares.

Como C^a, se pueden mencionar, por ejemplo, 3–(trifluorometil)fenilo, 3–(trifluorometoxi)fenilo, 3–clorofenilo y similares. De ellos se prefieren 3–(trifluorometil)fenilo y similares.

Como R^{2a}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con

preferencia, grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4},

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ o $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$ o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$ o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ se puede reemplazar por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^9 es alquilo C_{1-4}.

Como R^{2a}, se prefieren grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, etilo sustituido en la posición 2 y similares. Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente, se prefieren (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ en el grupo sustituyente antes mencionado y similares, en particular se prefieren aquellos en donde m es 0, Z^2 es $-NR^8-CO-$ u $-O-$ y Q es hidroxi, a saber, $-O-(CH_2)_n-OH$ o $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)) y similares. En particular, se prefiere $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ ($(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)). En estas fórmulas, R^8 preferiblemente es un átomo de hidrógeno y n preferiblemente es 2. Como el resto de $(CH_2)_n$, se pueden mencionar $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$ y similares y se prefieren $-CH_2-C(CH_3)_2-$ y similares.

Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente para R^{2a}, se prefieren (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado

opcionalmente) del grupo sustituyente antes mencionado y similares, en particular se prefieren aquellos en donde m es 0, Z_2 es $-NR^8-CO-$ u $-O-$, y Z_1 es $-SO_2-$, a saber, $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) o $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) ($(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo)) y similares. En estas fórmulas, R^8 preferiblemente es un átomo de hidrógeno, y n preferiblemente es 1 ó 2. Como el resto de $(CH_2)_n$, se pueden mencionar $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ y similares. Como el resto de alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, tert-butilo y similares.

Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente para R^{2a}, se pueden mencionar, por ejemplo, $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $-O-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-CH_2-SO_2-CH_3$, $-NH-CO-C(CH_3)_2-SO_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-SO_2-C(CH_3)_3$ y similares, y se prefieren $-NH-CO-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ y similares.

Como compuesto (Ia), se prefiere un compuesto en donde

B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

C^a es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno, (ii) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, (iii) hidroxi–alquilo C_{1-4}, (iv) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares), (v) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente, (vi) alquil C_{1-4}–carbonilo, (vii) ciano, (viii) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} y (ix) alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

R^{1a} es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo ciano, o

(iii) un grupo alquilo C_{1-4} o grupo alquenilo C_{2-4}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$;

R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyentes

seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-$alquilo C_{1-4},

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) $-CO-NR^8-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(t) $-NR^8-CO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

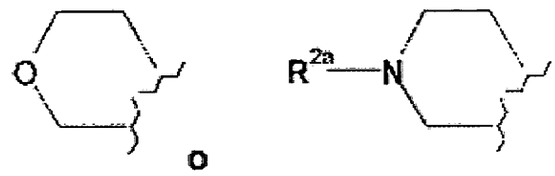
(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-O-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$; y

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^{1a} y R^{2a} están unidos opcionalmente para formar



R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4} sustituido opcionalmente con un grupo imino.

Como R^8, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere un átomo de hidrógeno en particular.

Como R^{2a}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-$alquilo C_{1-4},

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) $-CO-NR^8-O-$alquilo C_{1-4},

181

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(t) $-NR^8-CO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido

opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, –CO–alquilo C_{1-4}, –CO–O–alquilo C_{1-4}, –CO–NH–alquilo C_{1-4}, $–CONH_2$, $–SO_2$–alquilo C_{1-4}, $–SO_2$–NH–alquilo C_{1-4}, $–SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}.

Como R^8, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno.

Como compuesto (Ia), además, se prefiere un compuesto, en donde

B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

C^a es un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno, (ii) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente, (iii) hidroxi–alquilo C_{1-4}, (iv) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo y similares), (v) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente, (vi) ciano, y (vii) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8};

R^{1a} es un átomo de hidrógeno;

R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8}, cada uno de los cuales está sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) $–O–(CH_2)_n–OH$,

(d) $–O–(CH_2)_n–O–CO–NH_2$,

(e) $–O–(CH_2)_n–O–$alquilo C_{1-4},

(f) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(g) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$arilo C_{6-18},

(h) $–O–(CH_2)_n–SO_2–(CH_2)_n–OH$,

(i) $–O–(CH_2)_n–NR^8–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

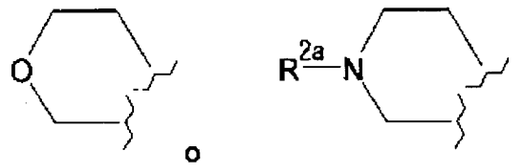
(z) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} o hidroxi;

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^{1a} y R^{2a} están unidos opcionalmente para formar

184



o

; y

R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

De ellos se prefieren, como R^{2a}, un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8} (en particular, un grupo alquilo C_{1-8}), cada uno de los cuales está sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

185

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(z) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}.

Como R^{2a}, se prefiere (i) un grupo alquilo C5–8 sustituido con hidroxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxi C_{1-4} halogenado,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(v) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} o hidroxi,

(iii) un grupo alquenilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, o

(iv) un grupo alquinilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, y en particular,

como R^{2a}, se prefiere (i) un grupo alquilo C5–8 sustituido con hidroxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxi C_{1-4} halogenado,

187

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(v) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, –

SO_2–alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

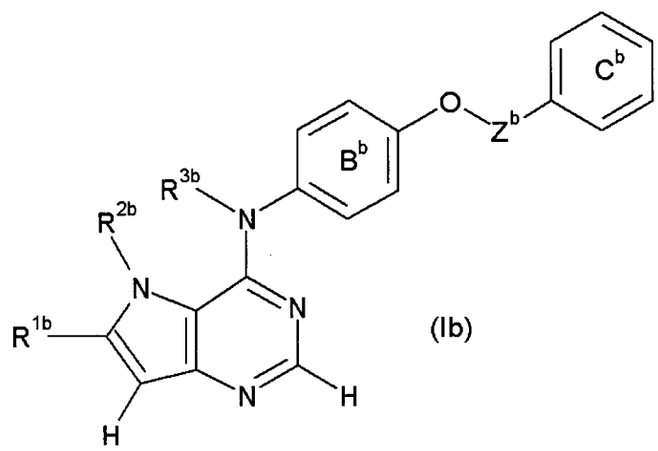
en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo alquenilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, o

(iv) un grupo alquinilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, y como R^8, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno.

Compuesto (Ib)

Un compuesto representado por la fórmula:



(Ib)

en donde R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2b} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1b} y R^{2b}, o R^{2b} y R^{3b} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3b} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^b es un anillo benceno sustituido opcionalmente, C^b es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, y

Z^b es un grupo alquileno sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^{1b}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^1.

Como R^{1b}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2b}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{1b} y R^{2b}, o R^{2b} y R^{3b} unidos entre sí, se pueden usar aquellos similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^1 y R^2, o R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3b}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3b} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellos similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como R^{3b}, se prefiere un átomo de hidrógeno.

Como el "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^b, se pueden usar aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el sustituyente del "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^b, se prefieren halógeno y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, cloro y similares, y se prefiere halógeno (por ejemplo, cloro). Como B^b, se puede mencionar un anillo benceno en donde la posición 1 del anillo son los átomos de carbono unidos a N y la posición 3 está sustituida con cloro y similares.

Como el "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^b, se pueden usar aquellos similares al "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a. Como el "grupo arilo C_{6-18}" del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^b, se prefiere fenilo.

Como el sustituyente del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^b, se prefieren halógeno y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, flúor y similares, y se prefiere halógeno (por ejemplo, flúor).

190

Como C^b, se pueden mencionar, por ejemplo, 3–fluorofenilo y similares.

Como el "grupo alquileno C_{1-3}" del "grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^b, se pueden usar metileno, etileno, trimetileno y propileno. De ellos se prefiere metileno.

Como el "sustituyente" del "grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^b, se pueden usar 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}–carbonilo, carboxi, alcoxi C_{1-4}–carbonilo, ciano, carbamoílo, sulfamoílo, nitro, amino, alquil C_{1-4}–carbonilamino, alcoxi C_{1-4}–carbonilamino y alquil C_{1-4}–sulfonilamino.

Como R^{2b}, se prefiere un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4},

191

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ o $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$,

$-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y R^9 es alquilo C_{1-4}.

Como R^{2b}, se prefieren grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente y similares y se pueden mencionar, por ejemplo, etilo, en donde la posición 2 está sustituida y similares. Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente, se prefieren (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$ en el grupo sustituyente antes mencionado y similares, y en particular, se prefieren aquellos en donde m es 0, Z^2 es $-O-$ y Q es hidroxilo, a saber, $-O-(CH_2)_n-OH$ y similares. En la fórmula, n preferiblemente es 2.

Como el sustituyente del grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente para R^{2b}, se pueden mencionar, por ejemplo, $-O-CH_2-CH_2-OH$ y similares.

Como compuesto (Ib), se prefiere un compuesto en donde

B^b es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^b es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente y ciano;

R^{1b} es (i) un átomo de hidrógeno, o

192

(ii) grupo alquenilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con hidroxi;

R^{2b} es

(i) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-4},

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, y

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(ii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-4} que opcionalmente tiene hidroxi,

(b) carboxi,

(c) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(d) heterociclil–carbonilo de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi y alquilo C_{1-4}, y

(e) alquil C_{1-4}–carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi y carbamoílo,

(iii) un grupo aril C_{6-18}–carbonilo sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-4},

(iv) un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-4}, o

(v) un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3

193

heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi, y

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^{2b} y R^{3b} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}; y

Z^b es un grupo alquileno C_{1-3}.

Más aún, como compuesto (Ib), se prefiere un compuesto en donde

B^b es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^b es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

R^{1b} es un átomo de hidrógeno;

R^{2b} es un grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(d) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-NR^6R^7$, y

(f) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4};

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

Z^b es un grupo alquileno C_{1-3}.

En particular, como compuesto (Ib), se prefiere un compuesto en donde

B^b es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

194

C^b es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

R^{1b} es un átomo de hidrógeno;

R^{2b} es un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(b) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4}, y

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4};

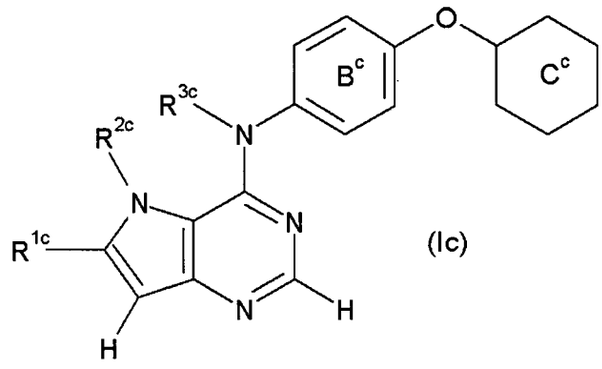
R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

Z^b es un grupo metileno.

Como R^8, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno.

Compuesto (Ic)

Un compuesto representado por la fórmula:



(Ic)

en donde R^{1c} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2c} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1c} y R^{2c}, o R^{2c} y R^{3c} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3c} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3c} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^c es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y C^c es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente.Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^{1c}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^1.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2c}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{1c} y R^{2c}, o R^{2c} y R^{3c} unidos entre sí, se pueden usar aquellos similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^1 y R^2, o R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3c}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3c} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellos similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como el "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^c, se pueden usar aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^c, se puede usar el "grupo heterocíclico" antes mencionado, y se puede usar preferentemente un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente. Específicamente, se prefieren grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3–oxadiazolilo, 1,2,4–oxadiazolilo, 1,3,4–oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3–tiadiazolilo, 1,2,4–tiadiazolilo, 1,3,4–tiadiazolilo, 1,2,3–triazolilo, 1,2,4–triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, grupos heterocíclicos alifáticos 3 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6

miembros) saturados o insaturados (con preferencia, saturados) tales como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dihidro–1,2,4–oxadiazolilo y similares, y en particular, se prefieren piridilo, pirimidinilo, piperidilo (en particular, 4–piperidilo) y similares.

Como el "sustituyente" del "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^c, se pueden usar aquellos similares al "sustituyente" del "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a.

Como R^{2c}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $–(CH_2)_m–Q$,

(e) $–(CH_2)_m–Z^1–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $–(CH_2)_m–Z^1–$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Q$,

(h) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $–(CH_2)_m–Z^1–$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $–(CH_2)_m–Z^2–$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–(CH_2)_n–Z^1–$alquilo C_{1-4},

197

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ o

$-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es –O–, –CO–, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, –S–, –SO–, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, –CO–O–, –O–CO–, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es –O–, –CO–, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, –S–, –SO–, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, –CO–O–, –O–CO–,

$-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y R^9 es alquilo C_{1-4}.Como compuesto (Ic), se prefiere un compuesto en donde

B^c es un anillo benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

C^c es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, 4–piperidilo), que está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(i) halógeno,

(ii) alquilo C_{1-4},

(iii) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(iv) alcoxi C_{1-4}–carbonilo halogenado opcionalmente,

(v) cicloalquil C_{3-8}–carbonilo, y

198

(vi) un grupo carbamoílo sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-8} halogenado opcionalmente,

(b) cicloalquilo C_{3-8}, y

(c) arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{1c} es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) grupo alquenilo C_{2-4} sustituido opcionalmente con hidroxi, o

(iii) un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^{2c} es

(i) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) halógeno,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-4},

(d) carboxi,

(e) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, y

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(ii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} que opcionalmente tiene hidroxi; y

R^{3c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

199

R^{2c} y R^{3c} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

Más aún, como compuesto (Ic), se prefiere un compuesto, en donde

B^c es un anillo benceno sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4};

C^c es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(i) alquilo C_{1-4},

(ii) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(iii) alcoxi C_{1-4}–carbonilo halogenado opcionalmente,

(iv) cicloalquil C_{3-8}–carbonilo, y

(v) un grupo carbamoílo sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-8} halogenado opcionalmente,

(b) cicloalquilo C_{3-8}, y

(c) arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con halógeno;

R^{1c} es un átomo de hidrógeno;

R^{2c} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-4},

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4}, y

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}; y

R^{3c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, en particular, se prefiere un compuesto en donde R^{2c} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido

200

opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

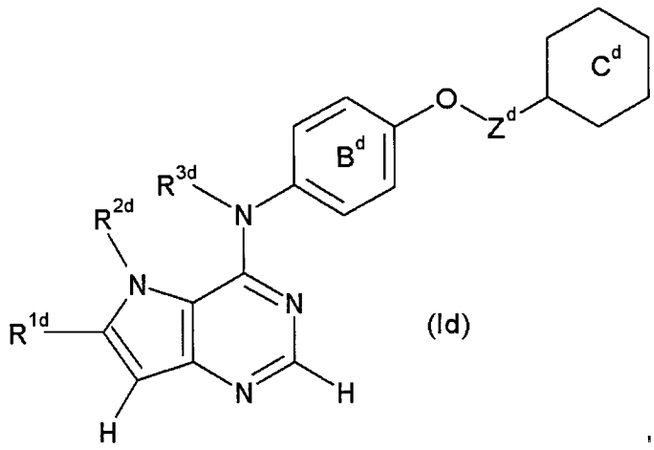
(a) $-O-(CH_2)_n-OH$, y

(b) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4.

Compuesto (Id)

Un compuesto representado por la fórmula



(Id)

en donde R^{1d} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2d} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1d} y R^{2d}, o R^{2d} y R^{3d} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3d} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3d} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^d es un anillo benceno sustituido opcionalmente, C^d es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, y

Z^d es un grupo alquileno sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^{1d}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno" para R^1.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2d}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{1d} y R^{2d}, o R^{2d} y R^{3d} unidos entre sí, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^1 y R^2, o R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3d}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3d} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como el "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^d, se pueden usar aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^d, se pueden usar aquellos similares al "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^c.

Como te "anillo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^d, se pueden usar aquellos similares al "anillo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^b.

Como R^{2d}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

202

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4}

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ o

$-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$,

$-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y R^9 es alquilo C_{1-4}.

Como compuesto (Id), se prefiere un compuesto en donde

B^d es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^d es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3

203

heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^{1d} es un átomo de hidrógeno;

R^{2d} es

(i) alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) alcoxi C_{1-4}

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, y

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(ii) un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi, y

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

R^{3d} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

Z^d es un grupo alquileno C_{1-3}.

Más aún, como compuesto (Id), se prefiere un compuesto en donde

B^d es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^d es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^{1d} es un átomo de hidrógeno,

R^{2d} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-4},

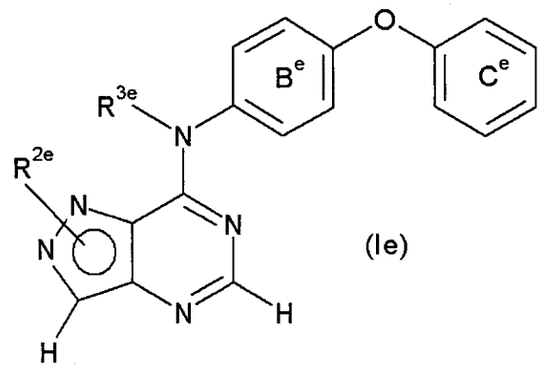
R^{3d} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

Z^d es un grupo metileno.

204

Compuesto (Ie)

Un compuesto representado por la fórmula:



(Ie)

en donde R^{2e} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2e} y R^{3e} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3e} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3e} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^e es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y C^e es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2e}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{2e} y R^{3e} unidos entre sí, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3e}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3e} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como el "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^e, se pueden usar

aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^e, se pueden usar aquellos similares al "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a.

Como R^{2e}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $–(CH_2)_m–Q$,

(e) $–(CH_2)_m–Z^1–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $–(CH_2)_m–Z^1–$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Q$,

(h) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–$alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(i) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $–(CH_2)_m–Z^1–$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $–(CH_2)_m–Z^2–$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $–(CH_2)_m–Z^2–(CH_2)_n–Z^1–(CH_2)_n–Z^1–$alquilo C_{1-4}

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $–NR^6R^7$, $–CONR^6R^7$ o $–SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es –O–, –CO–, $–C(OH)R^8–$, $–C(=N–OR^8)–$, –S–, –SO–, $–SO_2–$,

$–N(COR^8)–$, $–N(CO_2R^9)–$, $–N(SO_2R^9)–$, –CO–O–, –O–CO–, $–CO–NR^8–$, –

206

$NR^8–CO–$, $–NR^8–CO_2–$, $–NR^8–CO–NH–$, $–NR^8–SO_2–$, o $–NR^8–C(=NH)–NH–$,

Z^2 es $–O–$, $–CO–$, $–C(OH)R^8–$, $–C(=N–OR^8)–$, $–S–$, $–SO–$, $–SO_2–$,

$–NR^8–$, $–N(COR^8)–$, $–N(CO_2R^9)–$, $–N(SO_2R^9)–$, $–CO–O–$, $–O–CO–$,

$–CO–NR^8–$, $–NR^8–CO–$, $–NR^8–CO_2–$, $–NR^8–CO–NH–$, $–NR^8–C(=NH)–NH–$, $–NR^8–SO_2–$, o $–SO_2–NR^8–$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1–4}$ halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $–CH_2CH_2–$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $–CH=CH–$,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_{1–4}$, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo $C_{1–4}$, y R^9 es alquilo $C_{1–4}$.

Como compuesto (Ie), se prefiere un compuesto en donde

B^e es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^e es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con alquilo $C_{1–4}$ halogenado opcionalmente; y

R^{2e} es un grupo alquilo $C_{1–4}$ sustituido opcionalmente con $–O–(CH_2)_n–OH$ en donde n es un número entero de 1 a 4.

Más aún, como compuesto (Ie), se prefiere un compuesto en donde

B^e es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

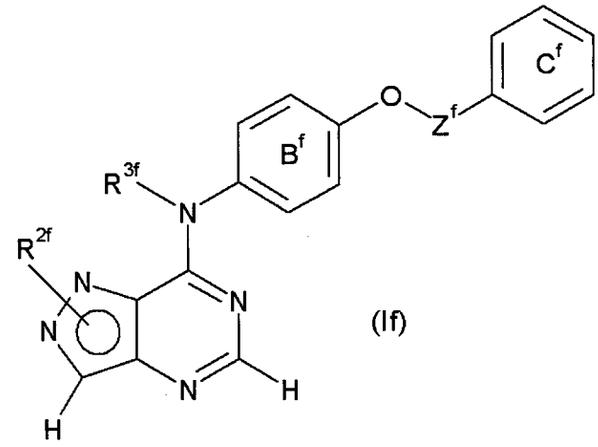
C^e es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con alquilo $C_{1–4}$ halogenado opcionalmente; y

R^{2e} es un grupo alquilo $C_{1–4}$ sustituido coGn $–O–(CH_2)_n–OH$ en donde n es un número entero de 1 a 4.

Compuesto (If)

Un compuesto representado por la fórmula:

207



(If)

en donde R^{2f} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2f} y R^{3f} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3f} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3f} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^f es un anillo benceno sustituido opcionalmente, C^f es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, y

Z^f es un grupo alquileno sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2f}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{2f} y R^{3f} unidos entre sí, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^2 y R^3 unidos entre sí.

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3f}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3f} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.Como el "anillo benceno sustituido

20 y

opcionalmente" para B^f, se pueden usar aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^f, se pueden usar aquellos similares al "grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente" para C^a.

Como el "grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^f, se pueden usar aquellos similares al "grupo alquileno C_{1-3} sustituido opcionalmente" para Z^b.

Como R^{2f}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4}

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ o

209

$-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es –O–, –CO–, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, –S–, –SO–, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, –CO–O–, –O–CO–, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es –O–, –CO–, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, –S–, –SO–, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, –CO–O–, –O–CO–,

$-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–,

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y R^9 es alquilo C_{1-4}.

Como compuesto (If), se prefiere un compuesto en donde

B^f es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^f es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con halógeno;

R^{2f} es

(i) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) hidroxi,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(d) $-NR^8-(CH_2)_n-$grupo heterocíclico (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), y

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

210

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(ii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4}, $-NR^8-(CH_2)_n-$grupo heterocíclico (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) y $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}, y

(b) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) carboxi,

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

R^{3f} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

Z^f es un grupo alquileno C_{1-3}; o

R^{2f} y R^{3f} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

Como R^8, se prefieren preferentemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno.

Más aún, como compuesto (If), se prefiere un compuesto en donde

B^f es un anillo benceno sustituido opcionalmente con halógeno;

C^f es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con halógeno;

R^{2f} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

211

(a) hidroxi, y

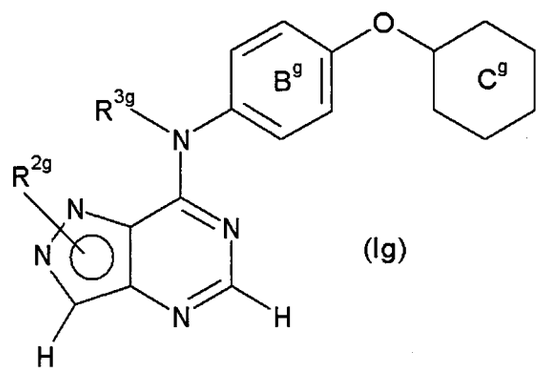
(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ en donde n es un número entero de 1 a 4;

R^{3f} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

Z^f es metileno, y en particular, se prefiere un compuesto en donde R^{2f} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con $-O-(CH_2)_n-OH$ en donde n es un número entero de 1 a 4.

Compuesto (Ig)

Un compuesto representado por la fórmula:



(Ig)

en donde R^{2g} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{2g} y R^{3g} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3g} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^{3g} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^g es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y C^g es un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente.

Como el "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^{2g}, se pueden usar aquellos similares al "grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre" para R^2.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{2g} y R^{3g} unidos entre sí, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^2 y R^3 unidos entre sí.

212

Como el "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^{3g}, se pueden usar aquellos similares al "grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente" para R^3.

Como la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^{3g} y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente, se pueden usar aquellas similares a la "estructura de anillo sustituida opcionalmente" formada por R^3 y un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente.

Como el "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^g, se pueden usar aquellos similares al "anillo benceno sustituido opcionalmente" para B^a.

Como el "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^g, se pueden usar aquellos similares al "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" para C^c.

Como R^{2g}, se prefieren un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) halógeno,

(b) oxo,

(c) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-$cicloalquilo C_{3-8},

(j) $-(CH_2)_m-Z^1-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-$alcoxi C_{1-4}, y

213

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-$alquilo C_{1-4}

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4,

Q es hidroxi, carboxi, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ o

$-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 es $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$,

$-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$,

$-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, o $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ están sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente e hidroxi, y cuando m o n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_m$ y $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$.

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o R^6 y R^7 están unidos para formar, junto con un átomo de nitrógeno, grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros,

R^8 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4}, y R^9 es alquilo C_{1-4}.

Como compuesto (Ig), se prefiere un compuesto en donde

B^g es un anillo benceno sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4};

C^g es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4};

R^{2g} es

(i) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxi,

(ii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) nitro,

(b) amino,

214

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-$alquilo C_{1-4}, y

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi,

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4};

R^{3g} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^{2g} y R^{3g} están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

Como compuesto (Ig), se prefiere un compuesto en donde

R^{2g} es

(i) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) nitro,

(b) amino,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

215

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-$alquilo C_{1-4}, y

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(ii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) carboxi,

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}.

Como R^8, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo, etilo y similares, y se prefiere en particular un átomo de hidrógeno.

Compuesto (Ih)

Un compuesto (I) seleccionado de los siguientes (A) a (H).

(A) Un compuesto (I) en donde W es $C(R^1)$;

A es un grupo fenoxi–arilo C_{6-18} en donde el resto de feniloxi está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(i) halógeno,

(ii) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(iii) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(iv) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares),

(v) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(vi) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(vii) ciano,

216

(viii) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(ix) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

La porción de arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxi–alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, carboxi y alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

X^1 es $–NR^{3'}–$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^1 es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo ciano, o

(iii) un grupo alquilo C_{1-4} o grupo alquenilo C_{2-4}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con $–NR^8–CO–(CH_2)_n–NR^6R^7$

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $–CH_2CH_2–$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–;

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $–O–(CH_2)_n–OH$,

(f) $–O–(CH_2)_n–O–CO–NH_2$,

(g) $–O–(CH_2)_n–O–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$arilo C_{6-18},

217

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-$alquilo C_{1-4},

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) $-CO-NR^8-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(t) $-NR^8-CO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

218

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

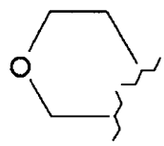
(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-O-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi, y cuando n no es inferior a 2, y un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$; o

R^1 y R^2 están unidos opcionalmente para formar



R^2 y $R^{3'}$ están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4} sustituido opcionalmente con un grupo imino,

en particular con preferencia, R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8} (en particular, un grupo alquilo C_{1-8}), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

219

(g) –O–$(CH_2)_n$–O–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) –O–$(CH_2)_n$–SO_2–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) –O–$(CH_2)_n$–SO_2–arilo C_{6-18},

(j) –O–$(CH_2)_n$–SO_2–$(CH_2)_n$–OH,

(k) –O–$(CH_2)_n$–NR^8–CO–alquilo C_{1-4},

(l) –O–$(CH_2)_n$–NR^8–CO–$(CH_2)_n$–SO_2–alquilo C_{1-4},

(m) –O–$(CH_2)_n$–NR^8–SO_2–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) –CO–NR^8–$(CH_2)_n$–OH,

(o) –CO–NR^8–$(CH_2)_n$–SO_2–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) –CO–NR^8–O–alquilo C_{1-4},

(q) –NR^6R^7,

(r) –NR^8–$(CH_2)_n$–OH,

(s) –NR^8–$(CH_2)_n$–SO_2–alquilo C_{1-4},

(t) –NR^8–CO–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–OH (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi),

(v) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–CN,

(w) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–NR^6R^7 (cuando n no es inferior a 2, un subgrupo –CH_2CH_2– de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–),

(x) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

(y) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–SO–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–SO_2–(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(aa) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–SO_2–cicloalquilo C_{3-8},

(bb) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–NR^8–SO_2–alquilo C_{1-4},

(cc) –NR^8–CO_2–$(CH_2)_n$–SO_2–alquilo C_{1-4},

(dd) –NR^8–CO–NH–$(CH_2)_n$–SO_2–alquilo C_{1-4},

220

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-O-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}.

(B) Un compuesto (I) en donde W es $C(R^1)$;

A es un grupo fenil–alcoxi C_{1-3}–arilo C_{6-18}, en donde la porción fenilo está sustituida opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente y ciano, y

la porción arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} que opcionalmente tiene hidroxi y alcoxi C_{1-4};

X^1 es $-NR^{3'}-$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^1 es (i) un átomo de hidrógeno, o

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} o grupo alquenilo C_{2-4}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

221

(b) amino, y

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) amino,

(b) carboxi,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4}, y

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2-CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–, o

(iv) un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-4},

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, y

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltd

PATENTE DE INVENCIÓN

09-45382

2/2

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-4} que opcionalmente tiene hidroxi,

(b) carboxi,

(c) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(d) heterociclil–carbonilo de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi y alquilo C_{1-4}, y

(e) alquil C_{1-4}–carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi y carbamoílo,

(iv) un grupo aril C_{6-18}–carbonilo sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-4},

(v) un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-4}, o

(vi) un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi, y

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo; o

R^2 y $R^{3'}$ están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

(C) Un compuesto (I) en donde W es $C(R^1)$;

A es un grupo heterocicloxi–arilo C_{6-18} de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde la porción heterocicloxi está sustituida opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(i) halógeno,

(ii) alquilo C_{1-4},

(iii) alquil C_{1-4}–carbonilo,

223

(iv) alcoxi C_{1-4}–carbonilo halogenado opcionalmente,

(v) cicloalquil C_{3-8}–carbonilo, y

(vi) un grupo carbamoílo sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C_{1-8} halogenado opcionalmente,

(b) cicloalquilo C_{3-8}, y

(c) arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

la porción arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

X^1 es $–NR^{3'}–$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^1 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} o grupo alquenilo C_{2-4}, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) amino,

(c) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–NR^6R^7$, y

(d) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–O–$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $–CH_2CH_2–$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–,

(iii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, $–NR^8–(CH_2)_n–SO_2–$alquilo C_{1-4} y $–NR^8–CO–(CH_2)_n–O–$alquilo C_{1-4},

(b) amino,

224

(c) alcoxi C_{1-4},

(d) carboxi, y

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iv) un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) halógeno,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-4},

(d) carboxi,

(e) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, y

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iii) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} que opcionalmente tiene hidroxi; o

R^2 y $R^{3'}$ están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

(D) Un compuesto (I) en donde W es $C(R^1)$;

A es un grupo heterociclil–C_{1-3}–alcoxiarilo C_{6-18} de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

225

en donde la porción arilo C6–18 también está sustituido opcionalmente con halógeno;

X^1 es $–NR^{3'}–$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_{1–6}$;

R^1 es (i) un átomo de hidrógeno o

(ii) un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo $C_{1–4}$ sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) alcoxi $C_{1–4}$,

(b) $–O–(CH_2)_n–OH$, y

(c) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–SO_2–$alquilo $C_{1–4}$,

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_{1–4}$, o

(iii) un grupo heterociclil–alquilo $C_{1–4}$ de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi, y

(b) alcoxi $C_{1–4}$–carbonilo.

(E) Un compuesto (I) en donde W es N;

A es un grupo fenoxi–arilo $C_{6–18}$ en donde el resto de feniloxi está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de alquilo $C_{1–4}$ halogenado opcionalmente y ciano, y

la porción arilo $C_{6–18}$ también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo $C_{1–4}$;

X^1 es $–NR^{3'}–$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_{1–6}$;

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno o

226

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con $-O-(CH_2)_n-OH$ en donde n es un número entero de 1 a 4.

(F) Un compuesto (I) en donde W es N;

A es un grupo fenil–alcoxi C_{1-3}–arilo C_{6-18}, en donde la porción fenilo está sustituida opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y ciano, y

la porción arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4};

X^1 es $-NR^{3'}-$ en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) hidroxi,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(d) $-NR^8-(CH_2)_n-$grupo heterocíclico (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), y

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n-$grupo heterocíclico (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) y $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4}, en donde n es un número entero de 1 a 4 y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iv) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

(a) carboxi,

227

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(c) –CO–NR^8–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}; o

R^2 y $R^{3'}$ están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

(G) Un compuesto (I) en donde W es N;

A es un grupo heterocicloxi–arilo C_{6-18} de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde la porción heterocicloxi está sustituida opcionalmente con alquilo C_{1-4}, y

la porción arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con alquilo C_{1-4};

X^1 es –$NR^{3'}$– en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^2 es (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxi,

(iii) un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) nitro,

(b) amino,

(c) –CO–NR^8–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

(d) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

(e) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–NR^6R^7,

(f) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–COOH,

(g) –NR^8–CO–$(CH_2)_n$–CO_2–alquilo C_{1-4}, y

(h) –NR^8–CO–$(CH_2)_m$–O–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

en donde m es un número entero de 0 a 4, n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, o

(iv) un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con

228

sustituyentes seleccionados de

(a) carboxi,

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(c) –CO–NR^8–$(CH_2)_n$–O–alquilo C_{1-4},

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}; y

R^2 y $R^{3'}$ están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

(H) Un compuesto (I) en donde W es CH;

A es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) carboxi,

(b) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(c) un grupo heterociclil–carbonilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con preferencia, un grupo amino–carbonilo cíclico de 5 a 8 miembros que opcionalmente tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), que está sustituido opcionalmente con aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4},

(d) un grupo carbamoílo sustituido opcionalmente con aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, y

(e) un grupo ureído sustituido opcionalmente con aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4};

X^1 es –$NR^{3'}$–, en donde $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

R^2 es un átomo de hidrógeno.

<u>Compuesto (Ii)</u>

Un compuesto (I), en donde A es un grupo arilo C_{6-18} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenoxi sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

229

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(g) ciano,

(h) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(i) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(ii) un grupo fenil–alcoxi C_{1-3} sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(g) ciano,

(h) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(i) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(iii) un grupo heterocicloxi de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

230

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(g) ciano,

(h) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(i) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(iv) heterociclil–alcoxi C_{1-3} de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo, triazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) alquil C_{1-4}–carbonilo,

(g) ciano,

(h) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(i) alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

en donde el grupo arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

R^1 es un átomo de hidrógeno;

R^2 es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-}

231

$_8$, cada uno de los cuales está sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-$alquilo C_{1-4},

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) $-CO-NR^8-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(t) $-NR^8-CO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

232

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

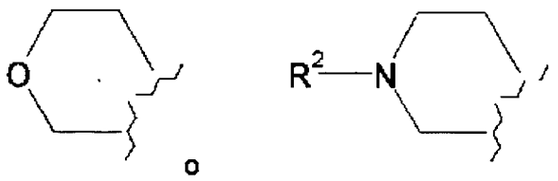
(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-O-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

$(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi, y cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por $-CH=CH-$;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^1 y R^2 están unidos opcionalmente para formar



R^2 y R^3 están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4} sustituido opcionalmente con un grupo imino,

en particular con preferencia, R^2 es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8} (en particular, un grupo alquilo C_{1-8}), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) carboxi,

(c) ciano,

(d) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-$alquilo C_{1-4},

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(p) $-CO-NR^8-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^6R^7$,

234

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(t) $-NR^8-CO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente o hidroxi),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (cuando n no es inferior a 2, un subgrupo $-CH_2CH_2-$ de $(CH_2)_n$ está reemplazado opcionalmente por –CH=CH–),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-$alquilo C_{1-4},

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-$alquilo C_{1-4},

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(ll) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-O-$alquilo C_{1-4}, –CO–NH–

alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2$–alquilo C_{1-4}, $-SO_2$–NH–alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}.

Compuesto (Ij)

Un compuesto (I) en donde

A es un grupo arilo C_{6-18} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo fenoxi sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) ciano,

(g) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(h) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(ii) un grupo fenil–alcoxi C_{1-3} sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) ciano,

(g) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(h) alcoxi C_{1-4}–carbonilo,

(iii) un grupo heterocicloxi de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituida con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros, dicho heterociclo de 5 a 8 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) ciano,

(g) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(h) alcoxi C_{1-4}–carbonilo, y

(iv) heterociclil–alcoxi C_{1-3} de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) halógeno,

(b) alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) hidroxi–alquilo C_{1-4},

(d) heterociclil–alquilo C_{1-4} (con preferencia, heterociclil–alquilo C_{1-4} de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, tales como imidazolilo y similares),

(e) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(f) ciano,

237

(g) carbamoílo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8}, y

(h) alcoxi C_{1-4}–carbonilo;

en donde el grupo arilo C_{6-18} también está sustituida opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente;

R^1 es un átomo de hidrógeno;

R^2 es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8}, cada uno de los cuales está sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

238

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4};

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

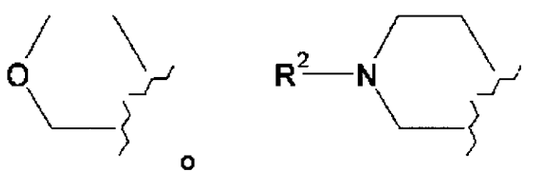
(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(z) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} o hidroxi;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; o

R^1 y R^2 están unidos opcionalmente para formar



o

R^2 y R^3 están unidos opcionalmente para formar alquileno C_{2-4}.

En particular con preferencia, R^2 es un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8} o un grupo alquinilo C_{2-8} (en particular, un grupo alquilo C_{1-8}), cada uno de los cuales está sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de

(a) hidroxi,

(b) alcoxi C_{1-4} halogenado opcionalmente,

(c) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con

hidroxi),

(d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(l) $-NR^6R^7$,

(m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(z) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros

240

que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, –CO–alquilo C_{1-4}, –CO–NH–alquilo C_{1-4}, $–CONH_2$, $–SO_2$–alquilo C_{1-4}, $–SO_2$–NH–alquilo C_{1-4}, $–SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y similares.

Compuesto (Ik)

Un compuesto (I) en donde

R^2 es (i) un grupo alquilo C5–8 sustituido con hidroxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxi C_{1-4} halogenado,

(b) $–O–(CH_2)_n–OH$,

(c) $–O–(CH_2)_n–O–CO–NH_2$,

(d) $–O–(CH_2)_n–O–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(e) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $–O–(CH_2)_n–SO_2–$arilo C_{6-18},

(g) $–O–(CH_2)_n–NR^8–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $–CO–NR^8–(CH_2)_n–OH$,

(i) $–CO–NR^8–(CH_2)_n–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(j) $–NR^8–(CH_2)_n–SO_2–$alquilo C_{1-4},

(k) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–OH$,

(l) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–O–$alquilo C_{1-4},

(m) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–SO–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–SO_2–$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(o) $–NR^8–CO–(CH_2)_n–SO_2–$cicloalquilo C_{3-8},

(p) $–NR^8–CO_2–(CH_2)_n–SO_2–$alquilo C_{1-4},

241

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(v) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}, y $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo alquenilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, o

(iv) un grupo alquinilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi.

En particular con preferencia, R^2 es (i) un grupo alquilo C_{5-8} sustituido con hidroxi,

(ii) un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) alcoxi C_{1-4} halogenado,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con hidroxi),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$arilo C_{6-18},

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

142

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-$alquilo C_{1-4},

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$(alquilo C_{1-4} halogenado opcionalmente) (en donde $(CH_2)_n$ está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$cicloalquilo C_{3-8},

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-$alquilo C_{1-4},

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, y

(v) $-NR^8-CO-$(grupo heterocíclico sustituido opcionalmente) (con preferencia, dicho grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre oxidado opcionalmente, que está sustituido opcionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4} oxidado opcionalmente, $-CO-$alquilo C_{1-4}, $-CO-NH-$alquilo C_{1-4}, $-CONH_2$, $-SO_2-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2-NH-$alquilo C_{1-4}, $-SO_2NH_2$ y similares),

en donde n es un número entero de 1 a 4, y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4},

(iii) un grupo alquenilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi, o

(iv) un grupo alquinilo C_{2-8} sustituido opcionalmente con hidroxi.

Como las sales del compuesto (I), se pueden mencionar, por ejemplo, sal de metal, sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básico o ácido y similares. Como ejemplos preferidos de la sal de metal, se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Como ejemplos preferidos de las sales con

base orgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6–lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], t–butilamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'–dibenciletilendiamina y similares. Como ejemplos preferidos de sales con ácido inorgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Como ejemplos preferidos de las sales con ácido orgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico y similares. Como ejemplos preferidos de las sales con aminoácido básico, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares, y como ejemplos preferidos de las sales con aminoácido ácido, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

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

Como compuesto (I), se prefiere un compuesto en donde A es un grupo arilo sustituido con un grupo de la fórmula $–Y^2–B$ y también sustituido opcionalmente, en donde Y^2 es un enlace simple, –O–, $–OCH_2–$, –NH– o –S–, y B es un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo $C_{3–8}$, un grupo carbamoílo, un grupo ureído, un grupo aril $C_{6–18}$–carbonilo o un grupo aril $C_{6–18}$–alquil $C_{1–4}$–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

Como una modalidad preferible del compuesto (I), se prefiere un compuesto en donde W es $C(R^1)$;

A es un grupo arilo sustituido con un grupo de la fórmula $–Y^2–B$, y también sustituido opcionalmente, en donde Y^2 es un enlace simple, –O–, $–OCH_2–$, –NH– o –S–, y B es un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo $C_{3–8}$, un grupo carbamoílo, un grupo ureído, un grupo aril $C_{6–18}$–carbonilo o un grupo aril $C_{6–18}$–alquil $C_{1–4}$–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente;

R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula $-X^2-R^4$ en donde X^2 es un enlace simple, –NH– u –O–, y R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente; y

X^1 es $-NR^3-$ en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente.

Como otra modalidad de preferencia del compuesto (I), se puede mencionar un compuesto en donde

W es N;

X^1 es $-NR^3-$ en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente;

A es un grupo arilo sustituido con un grupo de la fórmula $-Y^2-B$, y también sustituido opcionalmente, en donde Y^2 es un enlace simple, –O–, $-OCH_2-$, –NH– o –S–, y B es un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo carbamoílo, un grupo ureído, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo o un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}, un grupo alquenilo C_{2-8}, un grupo alquinilo C_{2-8}, un grupo carbamoílo, un grupo alquil C_{1-8}–carbonilo, un grupo alquil C_{1-8}–sulfonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo arilo C_{6-18}, un grupo aril C_{6-18}–alquilo C_{1-4}, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, un grupo aril C_{6-18}–sulfonilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterociclil–alquilo C_{1-4}, un grupo heterociclil–carbonilo o un grupo heterociclil–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

Como otra modalidad preferible del compuesto (I), se puede mencionar un compuesto en donde W es N;

X^1 es $-NR^3-$;

145

A es un grupo arilo sustituido con un grupo de la fórmula $-Y^2-B$, y también sustituido opcionalmente, en donde Y^2 es un enlace simple, –O–, $-OCH_2-$, –NH– o –S–, y B es un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo C_{3-8}, un grupo carbamoílo, un grupo ureído, un grupo aril C_{6-18}–carbonilo o un grupo aril C_{6-18}–alquil C_{1-4}–carbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente; y R^2 y R^3 están unidos para formar una estructura anular sustituida opcionalmente.

Como compuesto (I), se prefiere

(i) 2–{2–[4–({3–cloro–4–[(3–fluorobencil)oxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etoxi}etanol,

(ii) 2–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etoxi}etanol,

(iii) N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida,

(iv) N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–2–(metilsulfonil)acetamida,

(v) N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–2–metil–2–(metilsulfonil)propanamida,

(vi) 5–{2–[2–(tert-butilsulfonil)etoxi]etil}–N–{3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–4–amina,

(vii) 2–(metilsulfonil)–N–{2–[4–({3–metil–4–[3–(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}acetamida,

(viii) N–[2–(4–{[3–cloro–4–(3–clorofenoxi)fenil]amino}–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il)etil]–2–(metilsulfonil)acetamida, y

(ix) N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–2–(metilsulfonil)acetamida y similares. En particular, se prefiere N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida.

El compuesto (I) y una de sus sales se puede producir de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2005/118588.

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, isómero rotacional y similares, cualquier isómero y sus mezclas están incluidas en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también está incluido en el compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos independientes por un medio de síntesis o un medio de

separación (concentración, extracción del solvente, cromatografía en columna, recristalización y similares) conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cristal, y tanto un cristal individual como mezclas cristalinas están incluidas en el compuesto (I). Los cristales se pueden producir por cristalización de acuerdo con métodos de cristalización conocidos *per se*.

El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, los cuales están incluidos en el compuesto (I).

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I y similares) también está incluido en el compuesto (I).

Un profármaco del compuesto (I) o una de sus sales (de ahora en adelante, mencionado en la presente como compuesto (I)) implica un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido a un ácido gástrico, etc. Un profármaco para el compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y tert-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación y metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) por medio de un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierta en el compuesto (I) en una condición fisiológica, tales como los descritos en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p. 163–198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, como ejemplos de los "agentes terapéuticos hormonales" se pueden mencionar fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de cloromadinona, acetato de ciproterona, danazol, dienogest, asoprisnilo, alilestrenol, gestrinona, nomegestrol, tadenano, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, y similares), regulador hacia abajo de ER (por ejemplo, fulvestrant (Faslodex (marca registrada)) y similares), gonadotropina menopáusica humana, hormona estimulante de folículo, preparaciones en píldora, mepitiostana, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH–RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, y similares), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano, y similares), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida, y similares), inhibidores de la 5α–reductasa (por ejemplo, finasterida, dutasterida, epristerida, y similares), fármacos de hormona adrenocorticoide (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona, y similares), inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona, y similares), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de los retinoides (por ejemplo, liarozol, y similares), etc. y se prefieren los agonistas de LH–RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina) y regulador hacia abajo de ER (por ejemplo, fulvestrant (Faslodex (marca registrada)) y similares).

En la presente memoria descriptiva, como "agente anticancerígeno" se pueden mencionar, por ejemplo, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico, un agente farmacéutico que inhibe la acción del factor de crecimiento celular y uno de sus receptores y similares.

Como ejemplos de "agentes quimioterapéuticos", se pueden mencionar agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerígenos, agentes anticancerígenos derivados de plantas, y similares.

Como ejemplos de "agentes alquilantes", se pueden mencionar mostaza nitrogenada, clorhidrato de N–óxido de mostaza nitrogenada, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulfano, busulfano, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalano, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfano, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, y similares.

Como ejemplos de "antimetabolitos", se pueden mencionar mercaptopurina, ribósido de 6–mercaptopurina, tioinosina, metotrexato,

enocitabina, citarabina, octofosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos de 5–FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emmitefur, y similares), aminopterina, leucovorina cálcica, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, pemetrexed disódico (Alimta (marca registrada)) y similares.

Como ejemplos de "antibióticos anticancerígenos", se pueden mencionar actinomicina–D, actinomicina–C, mitomicina–C, cromomicina–A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina (Adriacin (marca registrada)), clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirrubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina, y similares.

Como ejemplos de "agentes anticancerígenos derivados de plantas", se pueden mencionar etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel (Taxol (marca registrada), docetaxel, vinorelbina, y similares.

Como ejemplos de dichos "agentes inmunoterapéuticos (BRM)", se pueden mencionar picibanilo, crestina, sizofirano, lentinano, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol, y similares.

Como "factor de crecimiento" en dichos "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o receptores del factor de crecimiento celular", se puede mencionar cualesquiera sustancias que promueven la proliferación celular, que normalmente son péptidos que tienen un peso molecular no superior a 20.000, que son capaces de inhibir su actividad en bajas concentraciones al unirse a un receptor, que incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, EGF, herregulina, y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento tipo insulínico)–1, IGF–2, y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF–10, y similares], (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL–2 (interleucina–2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento de transformación β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), y similares], y otros.

Como ejemplos de dichos "receptores del factor de crecimiento", se pueden mencionar cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento antes mencionados, incluyendo receptor de EGF, receptor de herregulina (HER2), receptor insulínico, receptor de IGF, receptor–1 de FGF o receptor–2 de FGF, y similares.

Como ejemplos de dicho "agente farmacéutico que inhibe la acción del factor de crecimiento celular", se pueden mencionar anticuerpo HER2 (trastuzumab (Herceptin (marca registrada)) etc.), mesilato de imatinib, ZD1839 o anticuerpo de EGFR (cetuximab (Erbitux) (marca registrada)) etc.), anticuerpo de VEGF (por ejemplo, bevacizumab (Avastin) (marca registrada)), anticuerpo de VEGFR, inhibidor de VEGFR, inhibidor de EGFR (erlotinib (Tarceva) (marca registrada)), gefitinib (Iressa (marca registrada)), etc.).

Además de los fármacos antes mencionados, se pueden usar inhibidores de mTOR (temsirolimus, rapamicina, y similares), inhibidores de Akt, inhibidores de PI3 quinasa, L–asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, sal de complejo de protoporfirina–cobalto, hematoporfirina de mercurio–sodio, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, clorhidrato de irinotecano (Topotecin (marca registrada), Campto (marca registrada), topotecano, y similares), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano, y similares), inductores de la diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina D, y similares), inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, talidomida, SU11248, y similares), α–bloqueadores (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, naftopidilo, urapidilo, alfuzosina, terazosina, prazosina, silodosina, y similares), inhibidor de serina/treonina quinasa, antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, atrasentano, y similares), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, y similares), inhibidor de Hsp 90 (por ejemplo, 17–AAG, y similares), espironolactona, minoxidilo, 11α–hidroxiprogesterona, agente inhibidor de la resorción ósea/agente supresor de metástasis (por ejemplo, ácido zoledrónico, ácido alendrónico, ácido pamidrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico) y similares.

De los mencionados mas arriba, se prefiere a un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno (de aquí en adelante abreviado como fármaco concomitante), regulador hacia abajo de ER (por ejemplo, fulvestrant (Faslodex (marca registrada)) etc.), anticuerpo HER2 (trastuzumab (Herceptin (marca registrada)) etc.), anticuerpo EGFR (cetuximab (Erbitux (marca registrada) etc.), inhibidor de EGFR (erlotinib (Tarceva (marca registrada), gefitinib (Iressa (marca registrada)) etc.), inhibidor de VEGFR o un agente quimioterapéutico (paclitaxel (Taxol (marca registrada) etc.).

En particular, se prefieren fulvestrant (Faslodex (marca registrada)), trastuzumab (Herceptin (marca registrada)), cetuximab (Erbitux (marca registrada)), erlotinib (Tarceva (marca registrada)), gefitinib (Iressa (marca registrada)), paclitaxel (Taxol (marca registrada)) y similares.

256

Además, figuran entre los ejemplos preferidos clorhidrato de doxorrubicina (Adriacin (marca registrada)), clorhidrato de irinotecano (Topotecin (marca registrada), Campto (marca registrada)), 5FU, docetaxel y metotrexato.

Cuando (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina (de aquí en adelante, en la presente abreviado como inhibidor de HER2) y (2) un fármaco concomitante se usan en combinación, el tiempo de administración del inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante no está restringido, y el inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se pueden administrar a un sujeto de forma simultánea o se pueden administran de forma escalonada. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis clínicamente usada y se puede seleccionar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y otros.

El modo de administración del inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante no está restringido en particular, y es suficiente que el inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se combinen al administrarlos. Los ejemplos de este modo de administración incluyen los siguientes métodos:

(1) El inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se producen simultáneamente para dar una preparación única que se administra. (2) El inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración pero en distintos momentos. (4) El inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por diferentes vías de administración. (5) El inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración en momentos diferentes (por ejemplo, el inhibidor de HER2 y el fármaco concomitante se administran en este orden o en orden inverso).

El fármaco combinado de la presente invención es de utilidad como agente terapéutico que suprime el crecimiento de HER2 y/o EGFR quinasa que expresan cáncer, y como un agente que previene cáncer dependiente de la hormona y cáncer dependiente de hormona a partir de la transferencia al cáncer independiente de hormona. Además, el fármaco combinado es de utilidad como un agente farmacéutico dado que muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad y similares), alta solubilidad en agua y superior estabilidad, cinética *in vivo* (capacidad de ser absorbido, distribución, metabolismo, excreción y similares) y expresión eficaz.

Es decir, el fármaco combinado de la presente invención se puede usar como un agente seguro para la prevención o el tratamiento de enfermedades debido a la proliferación celular anormal, tales como diversos cánceres (en particular, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo, cáncer ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de hormona, cáncer de próstata no dependiente de hormona, etc.), cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer ductal pancreático, etc.), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno, etc.), cáncer de colon (por ejemplo, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer rectal (por ejemplo, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposo hereditario, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de intestino delgado (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, tumor estromal gastrointestinal, etc.), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de lengua, cáncer de faringe (por ejemplo, carcinoma nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, etc.), cáncer de la glándula salival, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), neurinoma, cáncer hepático (por ejemplo, cáncer hepático primario, cáncer ductal biliar extrahepático, etc.), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales, cánceres de células transicionales de la pelvis renal y uréter, etc.), cáncer del conducto biliar, carcinoma endometrial, cáncer del cuello uterino, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario, tumor extragonadal de células germinales, tumor ovárico de células germinales, tumor ovárico con bajo potencial de malignidad, etc.), cáncer de vejiga urinaria, cáncer uretral, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma ocular, carcinoma de células de Merkel, etc.), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma de tiroides medular, etc.), cáncer paratiroideo, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, tumores óseos (por ejemplo, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de útero, sarcoma de tejido blando, etc.), fibroma vascular, retinoblastoma, cáncer de pene, tumor de testículos, cáncer sólido en la infancia (por ejemplo, tumor de Wilms, tumor renal infantil, etc.), sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi derivado del sida, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, etc.), etc.), aterosclerosis, angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis asociada con el crecimiento de cáncer sólido y sarcoma, angiogénesis asociada con metástasis tumoral, angiogénesis asociada con retinopatía diabética, etc.), y enfermedades virales (infección por VIH, etc.) y similares.

La enfermedad dependiente de la tirosina quinasa también incluye enfermedades cardiovasculares relacionadas con la actividad enzimática anormal de la tirosina quinasa. Conforme a ello, el fármaco combinado de la presente

invención también se puede usar como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedad cardiovascular como restenosis.

El fármaco combinado de la presente invención es de utilidad como un agente anticancerígeno para la prevención o el tratamiento de cáncer, en particular cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de esófago y cáncer gástrico y similares.

El fármaco combinado de la presente invención muestra baja toxicidad y se puede usar directamente como tal como un agente farmacéutico o como una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable conocido *per se,* etc. para un mamífero (por ejemplo, humano, caballo, bovino, perro, gato, rata, ratón, conejo, cerdo, mono, etc.).

El fármaco combinado de la presente invención se puede administrar de modo seguro por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.), por ejemplo, como una composición farmacéutica obtenida por mezcla de un inhibidor de HER2 y/o el fármaco concomitante antes mencionado con un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido *per se*, tales como comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido entérico), polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda), líquido, inyección, supositorio, preparación de liberación prolongada y similares. La inyección se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o por administración intraorgánica o administración directa en la lesión.

Como el portador farmacológicamente aceptable que se puede usar la producción del fármaco combinado de la presente invención, se puede mencionar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas como un material de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas, solvente, auxiliares de disolución, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador y agente suavizante para preparaciones líquidas y similares. De ser necesario, se pueden usar aditivos convencionales tales como conservadors, antioxidantes, agentes colorantes, agentes endulzantes, agentes de adsorción, agentes humectantes y similares como apropiados en cantidades adecuadas.

Como excipiente, se pueden mencionar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D–manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, y similares.

Como lubricante, se puede mencionar, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Como aglutinante, se pueden mencionar, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D–manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y similares.

Como desintegrante, se puede mencionar, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, L–hidroxipropilcelulosa, y similares.

Como solvente, se puede mencionar, por ejemplo, agua para inyectables, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

Como auxiliares de disolución, se pueden mencionar, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D–manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.

Como agente de suspensión, se puede mencionar, por ejemplo, agentes tensoactivos tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, y similares; polímero hidrofílico tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares;

Como agente de isotonicidad, se puede mencionar, por ejemplo, glucosa, D–sorbitol, cloruro de sodio, glicerol, D–manitol y similares.

Como amortiguador, se puede mencionar, por ejemplo, amortiguador de fosfato, amortiguador de acetato, amortiguador de carbonato, amortiguador de citrato, y similares.

Como agente suavizante, se puede mencionar, por ejemplo, alcohol bencílico y similares.

Como conservador, se puede mencionar, por ejemplo, ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Como antioxidante, se puede mencionar, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico, α–tocoferol y similares.

La relación de mezcla de un inhibidor de HER2 y un fármaco concomitante en el fármaco combinado de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad y similares.

Por ejemplo, mientras el contenido del inhibidor de HER2 en el fármaco combinado de la presente invención varía según la forma de preparación, es en general de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso, con preferencia, de aproximadamente el 0,1 al 50% en peso, con mayor preferencia, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20% en peso, respecto de toda la preparación.

Mientras que el contenido del fármaco concomitante en el fármaco combinado de la presente invención varía según la forma de la preparación, es en general de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso, con preferencia, de aproximadamente el 0,1 al 50% en peso, con mayor preferencia, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 20% en peso, respecto de toda la preparación.

Mientras el contenido del aditivo como un portador en el fármaco combinado de la presente invención varía según la forma de la preparación, es en general de aproximadamente el 1 al 99,99% en peso, con preferencia, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso, respecto de toda la preparación.

Cuando un inhibidor de HER2 y un fármaco concomitante se preparan por separado en preparaciones, se pueden emplear contenidos similares.

Estas preparaciones se pueden producir por medio de un método conocido *per se*, que se usa en general para una etapa de preparación.

Por ejemplo, un inhibidor de HER2 o un fármaco concomitante se pueden preparar en una inyección, formando una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Powder, Estados Unidos), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina y similares), estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico, pirosulfito de sodio, etc.), tensoactivo (por ejemplo, polisorbato 80, macrogol, etc.), solubilizante (por ejemplo, glicerol, etanol, etc.), amortiguador (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, etc.), agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), agente que ajusta el pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.), conservador (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, etc.), agente de disolución (por ejemplo, glicerol concentrado, meglumina, etc.), auxiliares de disolución (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa, etc.), agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico, etc.) y similares, o una inyección oleosa por disolución, suspensión o emulsión en aceite vegetal, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz y similares, y auxiliares de disolución, tales como propilenglicol, y similares.

Una preparación para administración oral se puede producir, por ejemplo, añadiendo un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, almidón de maíz y similares), un agente desintegrante (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, gelatina y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000 y similares) y otros a un inhibidor de HER2 o un fármaco concomitante de acuerdo con un método conocido *per se*, y por moldeo por compresión de la mezcla, luego, si se desea, recubrimiento del producto moldeado con un método conocido *per se* a los fines de enmascaramiento del sabor, propiedad entérica o durabilidad, para obtener una preparación para administración oral. Como agente de recubrimiento, se pueden usar, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato–ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato–succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (polímero de ácido metacrílico–ácido acrílico, fabricado por Rohm, Alemania), pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.) y similares. Como el recubrimiento de azúcar, se pueden usar, por ejemplo, sacarosa, talco, goma arábiga, pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.), agente de pulido (por ejemplo, cera de abejas, etc.), y similares. La preparación para administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación prolongada.

Por ejemplo, para producir un supositorio, se puede formular un inhibidor de HER2 o un fármaco concomitante en un supositorio sólido, semisólido o líquido oleoso o acuoso de acuerdo con un método conocido *per se*. Como base oleosa para usar en la composición antes mencionada, se enumeran, por ejemplo, glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], ácido graso de cadena media [por ejemplo, Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de frijol de soya, aceite de semilla de algodón y similares), y otros. Por otra parte, como sustrato acuoso, se enumeran, por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, y como sustrato en gel acuoso, se pueden mencionar, por ejemplo, gomas naturales, derivados celulósicos, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico y similares.

Como la preparación de liberación prolongada, se puede mencionar microcápsula de liberación prolongada y similares.

Una microcápsula de liberación prolongada se puede preparar por medio de un método conocido *per se*.

El inhibidor de HER2 se moldea, con preferencia, en una preparación para administración oral tales como una preparación sólida (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, cápsula) y similares, o se moldea en una preparación de

administración rectal como un supositorio. En particular, se prefiere una preparación para administración oral.

El fármaco concomitante se puede preparar en la forma farmacológica antes mencionada según el tipo de fármaco.

Mientras la dosis del fármaco combinado de la presente invención varía según el tipo de inhibidor de HER2, la edad, el peso corporal, el síntoma, la forma de dosificación, el método de administración, el período de administración y similares, por ejemplo, en general, un inhibidor de HER2 y un fármaco concomitante, cada uno dentro del rango de aproximadamente 0,1 mg – aproximadamente 500 mg, con preferencia, aproximadamente 1 mg – aproximadamente 100 mg, para administración oral, y cada uno aproximadamente 0,01 mg – aproximadamente 100 mg, con mayor preferencia, aproximadamente 0,1 mg – aproximadamente 10 mg para administración parenteral, para un paciente (adulto, peso corporal aproximadamente 60 kg). La dosis se puede administrar en 1 – 3 porciones por día. De hecho, como la dosis descrita con anterioridad varía según diversas condiciones, a veces pueden ser suficientes menores cantidades que la dosificación antes mencionada, además, a veces se deben administrar cantidades que superan ese rango.

La cantidad del fármaco concomitante se puede fijar en cualquier valor, salvo que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante difieren según la gravedad del síntoma, la edad, el sexo, el peso corporal, la diferencia en sensibilidad del sujeto, el período, el intervalo y la naturaleza de la administración, la farmacia, el tipo de preparación farmacéutica, el tipo de ingrediente activo, y similares, y no está restringida en particular, y la cantidad de un fármaco varía, en el caso de la administración oral, por ejemplo, de forma usual de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a 500 mg, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,1 a 100 mg, y en el caso de una administración parenteral, por ejemplo, de forma usual de aproximadamente 0,0001 a 400 mg, con preferencia, de aproximadamente 0,001 a 200 mg por 1 kg de un mamífero y esto se administra usualmente de una a tres veces dividido en el día.

Para administrar el fármaco combinado de la presente invención, se puede administrar un inhibidor de HER2 después de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante se puede administrar después de la administración de un inhibidor de HER2, a pesar de que se pueden administrar de forma simultánea. Cuando se administra en un intervalo, el intervalo varía según el ingrediente activo, la forma farmacológica y el método de administración, y, por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en el que un inhibidor de HER2 se administra dentro de un rango temporal de 1 minuto a 3 días, con preferencia, de 10 minutos a 1 día, con mayor preferencia, de 15 minutos a 1 hora, después de administrar el fármaco

concomitante. Cuando un inhibidor de HER2 se administra primero, se ejemplifica un método en el que el fármaco concomitante se administra dentro de un rango temporal de 1 minuto a 1 día, con preferencia, de 10 minutos a 6 horas, con mayor preferencia, de 15 minutos a 1 hora después de la administración de un inhibidor de HER2.

Como el método de administración preferido, por ejemplo, se administra aproximadamente 0,001 – 200 mg/kg de peso corporal de un fármaco concomitante formulado como una preparación de administración parenteral por inyección intravenosa o inyección intramuscular y, aproximadamente 15 min más tarde, se administran aproximadamente 0,005 – 100 mg/kg de peso corporal de un inhibidor de HER2 formulado como una preparación de administración oral, para una dosis diaria.

Ejemplos

Aunque el método de producción y el método de uso de la presente invención se explican en los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales, la presente invención no está limitada a ellos. También están incluidas en la presente invención otras formas de realización dentro de la idea y el alcance de la invención definidos en las reivindicaciones. El compuesto A en los ejemplos y los ejemplos experimentales implica N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida.

Ejemplo 1

(1) compuesto A	8,0 g
(2) lactosa	60,0 g
(3) almidón de maíz	35,0 g
(4) gelatina	3,0 g
(5) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo 2

Se disuelve trastuzmab (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Ejemplo 3

Se disuelve cetuximab (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Ejemplo 4

(1) compuesto A	8,0 g
(2) erlotinib	8,0 g
(3) lactosa	60,0 g
(4) almidón de maíz	35,0 g
(5) gelatina	3,0 g
(6) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), erlotinib (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo 5

(1) compuesto A	8,0 g
(2) gefitinib	8,0 g
(3) lactosa	60,0 g

(4) almidón de maíz	35,0 g
(5) gelatina	3,0 g
(6) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), gefitinib (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo 6

Se disuelve paclitaxel (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Ejemplo 7

(1) compuesto A	8,0 g
(2) fulvestrant	8,0 g
(3) lactosa	60,0 g
(4) almidón de maíz	35,0 g
(5) gelatina	3,0 g
(6) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), fulvestrant (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

260

Ejemplo 8

Se disuelve clorhidrato de doxorrubicina (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyectables de la Farmacopea Japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Ejemplo 9

Se disuelve clorhidrato de irinotecano (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

Ejemplo 10

(1) compuesto A	8,0 g
(2) 5FU	8,0 g
(3) lactosa	60,0 g
(4) almidón de maíz	35,0 g
(5) gelatina	3,0 g
(6) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), 5FU (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo 11

Se disuelve docetaxel (50 mg) en agua destilada para inyección de la Farmacopea Japonesa (50 mL), y se le añade agua destilada para inyección de la Farmacopea japonesa hasta 100 mL. Esta solución se filtra en condiciones de esterilidad. La solución (1 mL) se extrae, se envasa en un vial para inyección en condiciones estériles, se liofiliza y se sella.

261

Ejemplo 12

(1) compuesto A	8,0 g
(2) metotrexato	8,0 g
(3) lactosa	60,0 g
(4) almidón de maíz	35,0 g
(5) gelatina	3,0 g
(6) estearato de magnesio	2,0 g

Una mezcla de compuesto A (8,0 g), metotrexato (8,0 g), lactosa (60,0 g) y almidón de maíz (35,0 g) se granula usando 10% en peso de solución acuosa de gelatina (30 mL, 3,0 g como gelatina) y, pasándola a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y se vuelve a tamizar. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2,0 g) y se moldean por compresión. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con una cobertura de azúcar de una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. El comprimido recubierto se pule con cera de abejas para dar 1000 comprimidos recubiertos.

Ejemplo experimental 1

Efecto del uso combinado (*in vitro*) del compuesto A y trastuzumab en la línea celular de cáncer de mama humano BT–474

Se trató la línea celular de cáncer de mama humano BT–474 (ATCC (American Type Culture Collection) N° de catálogo HTB–20, Lasfargues EY, *in vitro* 15:723–729(1979)), que es una célula con alto grado de expresión de HER2 cultivada por pasaje, con tripsina y se suspendió en medio RPMI–1640 (GibcoInvitrogen) que contenía 10% de suero fetal bovino (GibcoInvitrogen). La densidad celular de la suspensión celular se midió por medio del contador de células Sysmex CDA500, y la densidad celular se ajustó a 4×10^4 células/mL usando el medio antes mencionado, que se dispensó a cada cavidad de una placa de cultivo multicavidades de 96 cavidades (Nunc) con 0,15 mL y se cultivó durante la noche a 37 °C, 5% de CO_2. A ello se le añadió un medio que contenía compuesto A 40 – 200 nmol/L en una concentración dada, un medio que contenía trastuzumab (Herceptin (marca registrada) (Genentech, Inc.) N° de catálogo NDC 50242–134–68, 79 – 400 ng/mL) en una concentración dada, o un medio que contenía compuesto A 40 – 200 nmol/L y trastuzumab 79 – 400 ng/mL en una concentración dada. Después de cultivar a 37 °C, 5% de CO_2 durante 5 días, las células de cada cavidad se fijaron, se tiñeron y se sometieron a colorimetría. El efecto del uso combinado se determinó por medio del método de Chou TC,

262

Talalay P Adv. Enzyme Regul 22: 27–55 (1984) (Figura 1).

El compuesto A mostró un efecto sinérgico con trastuzumab sobre la línea celular de cáncer de mama BT–474 con alto grado de expresión de HER2.

Ejemplo experimental 2

Efecto del uso combinado (*in vivo*) del compuesto A y trastuzumab sobre la línea celular de cáncer de mama humano BT–474

Se trató la línea celular de cáncer de mama humano BT–474 (ATCC (American Type Culture Collection) N° de catálogo HTB–20, Lasfargues EY, *in vitro* 15:723–729(1979)), que es una célula con alto grado de expresión de HER2 cultivada por pasaje, con tripsina y se suspendió en medio RPMI–1640 (GibcoInvitrogen) que contenía 10% de suero fetal bovino (GibcoInvitrogen). La densidad celular de la suspensión celular se midió por medio del contador de células Sysmex CDA500, y la densidad celular se ajustó a 1 x 10^8 células/mL usando el medio antes mencionado. Esto se diluyó con la misma cantidad de Matrigel (matriz de membrana de base, sin rojo fenol, Cat. N.º 40234C, Becton Dickinson) para dar una suspensión celular (5 x 10^7 células/mL) para trasplante a ratones desnudos. Como ratón desnudo para trasplante, se obtuvieron ratones hembra de cinco semanas de edad BALB/cAJcl–nu/nu de CLEA Japan, Inc. Después de 1 semana de aclimatación al recibir los ratones, se inyectó por vía subcutánea la suspensión celular antes mencionada para trasplante en el abdomen de los ratones de seis semanas en una concentración de 1 x 10^7 células/200 μL para trasplantar las células. Durante el trasplante, se inyectó dipropionato de estradiol (OVAHORMON DEPOT 5 mg ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) intramuscularmente en la pata trasera derecha en una dosis de 50 μL. Además, 1 semana después del trasplante, de modo similar se inyectó intramuscularmente dipropionato de estradiol en la pata trasera izquierda en una dosis de 50 μL. El volumen del tumor se midió en el tiempo a partir de las 2 semanas del trasplante y se usó el ratón con un volumen tumoral de 200 a 300 mm^3 para el ensayo.

El compuesto A se ajustó a una concentración de 10 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral a un ratón en una cantidad líquida de la solución de compuesto A antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto A se administró dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. Como para trastuzumab (Herceptin (marca registrada) (Genentech, Inc.) N° de catálogo NDC 50242–134–68), se diluyó solución sin diluir (21 mg/mL) hasta 1 mg/mL con solución fisiológica, y se administró de forma intraperitoneal en una cantidad de líquido de 10 mL/kg de peso corporal. Se administró trastuzumab dos veces por semana, totalizando 4 veces. El volumen del tumor se midió cada 2 ó 3 días, y el volumen del tumor final se midió al día siguiente al completar el día

263

14 de administración, y se determinó el efecto del uso combinado (Figura 2).

El compuesto A mostró un efecto sinérgico con trastuzumab sobre la célula BT–474 de cáncer de mama con alto grado de expresión de HER2.

Ejemplo experimental 3

Efecto del uso combinado (*in vivo*) del compuesto A y trastuzumab sobre la línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 (4–1ST)

Una masa tumoral de 4–1ST (obtenida del Central Institute for Experimental Animals), que era una línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 trasplantada y pasada *in vivo* en un ratón desnudo, se recuperó del ratón desnudo, se cortó asépticamente en piezas cuadradas de 2 a 3 mm. La pieza tumoral antes mencionada se fijó en una herramienta de trasplante trocar y se trasplantó subcutáneamente al abdomen del ratón desnudo. Como ratón desnudo para trasplante, se adquirieron ratones hembra de cinco semanas de edad BALB/cAJc l–nu/nu de CLEA Japan, Inc. Después de 1 semana de aclimatación al recibir los ratones, la pieza tumoral se trasplantó subcutáneamente al abdomen de ratones de seis semanas de edad. El volumen del tumor se midió en el tiempo a partir de las 2 semanas del trasplante y se usó el ratón con un volumen tumoral de 200 a 300 mm^3 para el ensayo.

El compuesto A se ajustó a una concentración de 10 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral a un ratón en una cantidad líquida de la solución de compuesto A antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto A se administró dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. Al igual que para el trastuzumab (Herceptin (marca registrada) (Genentech, Inc.) N° de catálogo NDC 50242–134–68), se diluyó solución sin diluir (21 mg/mL) hasta 1 mg/mL con solución fisiológica, y se administró de forma intraperitoneal en una cantidad de líquido de 10 mL/kg de peso corporal. Se administró trastuzumab dos veces por semana, totalizando 4 veces. El volumen del tumor se midió cada 2 ó 3 días, y el volumen del tumor final se midió al día siguiente al completar el día 14 de administración, y se determinó el efecto del uso combinado (Figura 3).

El compuesto A mostró un efecto sinérgico con trastuzumab sobre el tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2.

Ejemplo experimental 4

Efecto del uso combinado (in vivo) del compuesto A y cetuximab sobre la línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 (4–1ST)

264

Una masa tumoral de 4–1ST (obtenida del Central Institute for Experimental Animals), que era una línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 trasplantada y pasada *in vivo* en un ratón desnudo, se recuperó del ratón desnudo, se cortó asépticamente en piezas cuadradas de 2 a 3 mm. La pieza tumoral antes mencionada se fijó en una herramienta de trasplante trocar y se trasplantó subcutáneamente al abdomen del ratón desnudo. Como ratón desnudo para trasplante, se adquirieron ratones hembra de cinco semanas de edad BALB/cAJc I–nu/nu de CLEA Japan, Inc. Después de 1 semana de aclimatación al recibir los ratones, la pieza tumoral se trasplantó subcutáneamente al abdomen de ratones de seis semanas de edad. El volumen del tumor se midió en el tiempo a partir de las 2 semanas del trasplante y se usó el ratón con un volumen tumoral de 200 a 300 mm^3 para el ensayo.

El compuesto A se ajustó a una concentración de 10 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral a un ratón en una cantidad líquida de la solución de compuesto A antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto A se administró dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. Como para cetuximab (Erbitux (marca registrada)), se administró solución sin diluir (2 mg/mL) de forma intraperitoneal en una cantidad de líquido de 10 mL/kg de peso corporal. Se administró cetuximab dos veces por semana, totalizando 4 veces. El volumen del tumor se midió cada 2 ó 3 días, y el volumen del tumor final se midió al día siguiente al completar el día 14 de administración, y se determinó el efecto del uso combinado (Figura 4).

El compuesto A mostró un efecto sinérgico con cetuximab sobre el tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2.

Ejemplo experimental 5

Efecto del uso combinado (*in vivo*) del compuesto A y erlotinib sobre la línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 (4–1ST)

Una masa tumoral de 4–1ST (obtenida del Central Institute for Experimental Animals), que era una línea celular de cáncer gástrico clínico con alto grado de expresión de HER2 trasplantada y pasada in vivo en un ratón desnudo, se recuperó del ratón desnudo, se cortó asépticamente en piezas cuadradas de 2 a 3 mm. La pieza tumoral antes mencionada se fijó en una herramienta de trasplante trocar y se trasplantó subcutáneamente al abdomen del ratón desnudo. Como ratón desnudo para trasplante, se adquirieron ratones hembra de cinco semanas de edad BALB/cAJc I–nu/nu de CLEA Japan, Inc. Después de 1 semana de aclimatación al recibir los ratones, la pieza tumoral se trasplantó subcutáneamente al abdomen de ratones de seis semanas de edad. El volumen del tumor se midió en el tiempo a partir de las 2 semanas del trasplante y

se usó el ratón con un volumen tumoral de 200 a 300 mm^3 para el ensayo.

El compuesto A se ajustó a una concentración de 10 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral a un ratón en una cantidad líquida de la solución de compuesto A antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto A se administró dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. Se ajustó erlotinib (Tarceva (marca registrada)) a una concentración de 2 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral al ratón en una cantidad de líquido de la suspensión de erlotinib antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. Se administró erlotinib dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. El volumen del tumor se midió cada 2 ó 3 días, y el volumen del tumor final se midió al día siguiente al completar el día 14 de administración, y se determinó el efecto del uso combinado (Figura 5).

El compuesto A mostró un efecto sinérgico con erlotinib sobre el tumor de cáncer gástrico 4–1ST con alto grado de expresión de HER2.

Ejemplo experimental 6

Efecto del uso combinado (*in vivo*) del compuesto A y paclitaxel sobre línea celular BT–474 de cáncer de mama humano

Se trató la línea celular BT–474 de cáncer de mama humano (ATCC (American Type Culture Collection) N° de catálogo HTB–20, Lasfargues EY, *in vitro* 15:723–729(1979)), que es una célula con alto grado de expresión de HER2 cultivada por pasaje, con tripsina y se suspendió en medio RPMI–1640 (GibcoInvitrogen) que contenía 10% de suero fetal bovino (GibcoInvitrogen). La densidad celular de la suspensión celular se midió con un contador de células Sysmex CDA500, y la densidad celular se ajustó a 1 x 10^8 células/mL usando el medio antes mencionado. Esto se diluyó con la misma cantidad de Matrigel (matriz de membrana de base, sin rojo fenol, Cat. N.º 40234C, Becton Dickinson) para dar una suspensión celular (5 x 10^7 células/mL) para trasplante de ratones desnudos. Como ratón desnudo para trasplante, se adquirieron ratones hembra de cinco semanas de edad BALB/cAJc l–nu/nu de CLEA Japan, Inc. Después de 1 semana de aclimatación al recibir los ratones, se inyectó por vía subcutánea la suspensión celular antes mencionada para trasplante en el abdomen de los ratones de seis semanas en una concentración de 1 x 10^7 células/200 μL para trasplantar las células. Durante el trasplante, se inyectó dipropionato de estradiol (OVAHORMON DEPOT 5 mg ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.) intramuscularmente en la pata trasera derecha en una dosis de 50 μL. Además, 1 semana después del trasplante, de modo similar se inyectó intramuscularmente dipropionato de estradiol en la pata trasera izquierda en una dosis de 50 μL. El volumen del tumor se midió en el tiempo a partir de las 2 semanas del trasplante y

se usó el ratón con un volumen tumoral de 200 a 300 mm^3 para el ensayo. El compuesto A se ajustó a una concentración de 10 mg/mL con solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, y se administró por vía oral a un ratón en una cantidad líquida de la solución de compuesto A antes mencionada de 10 mL/kg de peso corporal. El compuesto A se administró dos veces por día, por la mañana y por la tarde (el intervalo de administración era de 7 h o más) durante 14 días consecutivos. Se disolvió paclitaxel (Taxol (marca registrada)) (Cat. N.º 163–18614 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en solución de cremofor–etanol (1:1 v/v) a una concentración de 30 mg/mL, y esta solución se usó como una solución sin diluir. Se preparó el líquido de administración de paclitaxel diluyendo la solución sin diluir con suero fisiológico a una concentración de 3 mg/mL, y la solución de paclitaxel antes mencionada se administró por vía intraperitoneal a un ratón en una cantidad de líquido de 10 mL/kg de peso corporal. Se administró paclitaxel dos veces por semana, totalizando 4 veces. El volumen del tumor se midió cada 2 ó 3 días, y el volumen del tumor final se midió al día siguiente al completar el día 14 de administración, y se determinó el efecto del uso combinado (Figura 6). Se clarificó que una acción más potente sobre el tumor de cáncer de mama BT–474 con alto grado de expresión de HER2 en comparación con el uso de cada agente farmacéutico solo se logró con un uso combinado de compuesto A y paclitaxel.

Ejemplo experimental 7

Efecto del uso combinado (*in vitro*) del compuesto A y fulvestrant sobre la línea celular BT–474 de cáncer de mama humano

Se trató la línea celular BT–474 de cáncer de mama humano con tripsina y se suspendió en medio RPMI 1640 (Invitrogen) que contenía 10% de suero fetal bovino (Invitrogen). Se colocó en placa la célula BT–474 en una placa de 96 cavidades a razón de 6000 células/100 µL/cavidad. Al día siguiente, se diluyeron en serie compuesto A solo o una mezcla de fulvestrant y compuesto A, y se añadieron. Después de añadir el compuesto, la mezcla se dejó reposar en una incubadora de CO_2 durante 5 días. Se añadieron 50 µL de solución al 25% de glutaraldehído (Wako) a 200 µL de medio y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min. La placa se lavó con PBS una vez, se añadieron 200 µL de PBS, 25 µL de ácido tricloroacético al 50%, y la mezcla se dejó reposar a 4 ºC durante 1 h o más. La placa se lavó 5 veces con agua corriente, se eliminó el agua redundante golpeando la placa contra la Kimtowel. Se añadieron 50 µL de solución de ácido acético al 1% (v/v) que contenía Sulforodamina B al 0,4% (p/v) (SRB, Sigma) a cada cavidad y 15 min más tarde, la placa se lavó 3 veces con solución de ácido acético al 1% (v/v). La placa se secó con cuidado, se añadieron 10 mM de solución de Tris, y la mezcla se agitó bien con un agitador de placas, y se midió la absorbancia a 550 nm (Bio–Rad, Benchmark Plus). En el cálculo, un control libre de fármaco fue el 100% (Figura 7).

267

El uso combinado del compuesto A y fulvestrant reveló una mayor acción inhibidora sobre el crecimiento celular en comparación con el uso de cada uno de ellos solo.

Ejemplo experimental 8

Efecto del uso combinado (*in vitro*) del compuesto A y fulvestrant sobre línea celular MCF–7 de cáncer de mama humano

Se colocó en placa línea celular MCF–7 de cáncer de mama humano, en una placa de 96 cavidades a 3000 células/100 μL/cavidad. Al día siguiente, se diluyeron en forma serial fulvestrant solo, compuesto A solo o una mezcla de fulvestrant y compuesto A y se le añadieron. Después de añadir el compuesto, la mezcla se dejó reposar en una incubadora de CO_2 durante 4 días. Se añadieron 50 μL de solución de glutaraldehído al 25% (Wako) a 200 μL de medio y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min. La placa se lavó con PBS una vez, se añadieron 200 μL de PBS, 25 μL de ácido tricloroacético al 50%, y la mezcla se dejó reposar a 4 °C durante 1 h o más. La placa se lavó 5 veces con agua corriente, se eliminó el agua redundante golpeando la placa contra la Kimtowel. Se añadieron 50 μL de solución de ácido acético al 1% (v/v) que contenía Sulforodamina B al 0,4% (p/v) (SRB, Sigma) a cada cavidad y, 15 min más tarde, la placa se lavó 3 veces con solución de ácido acético al 1% (v/v). La placa se secó con cuidado, se añadieron 10 mM de solución de Tris, y la mezcla se agitó bien con un agitador de placas, y se midió la absorbancia a 550 nm (Bio–Rad, Benchmark Plus). En el cálculo, un control libre de fármaco fue el 100% (Figura 8). El uso combinado del compuesto A y fulvestrant reveló una mayor acción inhibidora sobre el crecimiento celular en comparación con el uso de cada uno de ellos solo.

Ejemplo experimental 9

Inducción de los genes de la familia de HER por fulvestrant en línea celular MCF–7 de cáncer de mama humano

Se colocó en placa célula MCF–7, en una placa de 6 cavidades a razón de $8{,}6\times10^4$ células/cavidad. Al día siguiente, las células se trataron con compuesto A (1 μM), fulvestrant (1 μM) o compuesto A (1 μM) + fulvestrant (1 μM). Al cabo de 120 h, se extrajo ARN total usando un Mini equipo RNeasy (Qiagen). Se sometió 1 μg de ARN total a una reacción de transcriptasa inversa, usando un equipo de archivo de ADNc de alta capacidad (P/N 4322171, Applied Biosystems) para dar ADNc. El ADNc obtenido se diluyó 50 veces con agua libre de nucleasa (Promega), y se usaron 5 μL de ello para la reacción de PCR. Se mezclaron 2×TaqMan Universal PCR Master Mix (12,5 μL) y 20×Probe & Primer (TaqMan Gene Expression Assays, 1,25 μL) y agua libre de nucleasa (6,25 μL). La reacción de PCR y el análisis se realizaron usando GeneAmp 7700 (Applied Biosystems).

Las condiciones de reacción eran 50 °C×2 min, 95 °C×10 min, seguido de 95 °C×15 s, 60 °C×1 min, ciclo que se repitió 40 veces. Para el análisis de los datos, se hizo un cálculo con GAPDH como control interno y de acuerdo con el método ΔΔCt (ver Applied Biosystems) (Figura 9).

Cuando se administra fulvestrant solo, el cual es un agente terapéutico hormonal, la molécula de la familia HER puede aumentar, la estimulación se puede mejorar y el efecto se puede atenuar. A partir de estos resultados, se halló que el compuesto A tenía una acción de bloqueo de la señal de HER. En base a esta acción, se puede confirmar un efecto del uso combinado del compuesto A y agente terapéutico hormonal.

Ejemplo experimental 10

Efecto del uso combinado (in vitro) del compuesto A y agente quimioterapéutico sobre línea celular de cáncer humano

Se adquirieron líneas celulares de cáncer con alto grado de expresión de HER2, BT–474 (cáncer de mama), N87 (cáncer gástrico), Calu3 (cáncer de pulmón) y OE19 (cáncer de esófago), de ATCC y se usaron para los experimentos. El ensayo de determinación del crecimiento celular se realizó usando cada célula y de acuerdo con el Ejemplo experimental 1, y se examinó la acción supresora del crecimiento por el compuesto A y diversos agentes quimioterapéuticos. El efecto del uso combinado se determinó por medio del método de Chou TC, Talalay P Adv. Enzyme Regul 22:27–55 (1984) (Tabla 1). En la Tabla, se muestra el índice de combinación al momento de la inhibición del crecimiento celular en un 50%.

El compuesto A mostró un efecto aditivo con casi todos los agentes quimioterapéuticos usados en células de cáncer con alto grado de expresión de HER2.

269

Tabla 1

Fármaco anticancerígeno	Línea celular			
	BT–474	N87	Calu–3	OE19
Paclitaxel	1,10	–	1,08	1,22
Clorhidrato de doxorrubicina	1,65	1,01	1,39	0,96
Clorhidrato de irinotecano	–	1,02	1,68	0,83
5FU	–	0,95	–	1,43
Docetaxel	1,10	0,57	–	0,94
Metotrexato	–	1,44	1,70	1,29

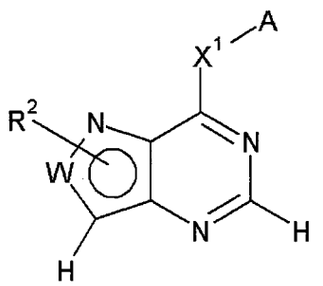
Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente números 2006–275841 y 2007–057902 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente mediante referencia.

270.

REIVINDICACIONES

1. Un agente farmacéutico caracterizado porque comprende (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación.

2. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(I)

en donde W es $C(R^1)$ o N,

A es un grupo arilo sustituido opcionalmente o un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente,

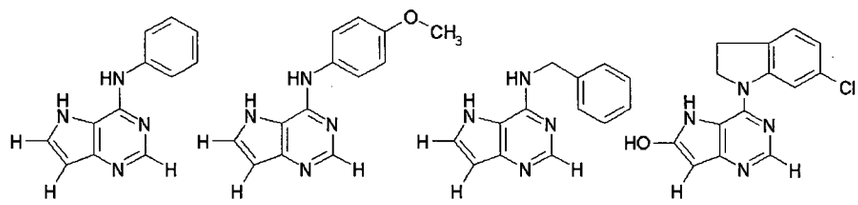
X^1 es $–NR^3–Y^1–$, –O–, –S–, –SO–, $–SO_2–$ o $–CHR^3–$

en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^3 está unido opcionalmente a un átomo de carbono o un heteroátomo en el grupo arilo o el grupo heteroarilo representado por A para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, y

Y^1 es un enlace simple o un alquileno $C_{1–4}$ sustituido opcionalmente o un –O–(alquileno $C_{1–4}$)– sustituido opcionalmente,

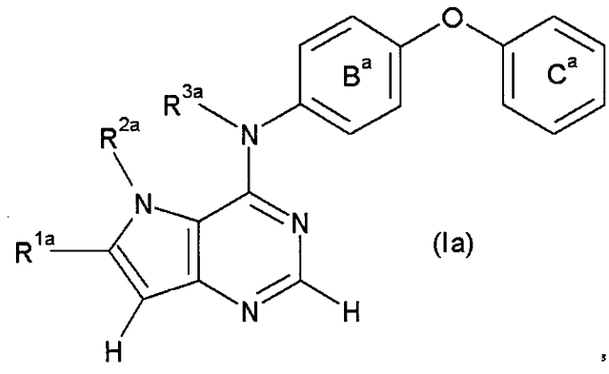
R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^1 y R^2, o R^2 y R^3 están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, con la condición de que se excluyan los compuestos representados por las fórmulas:



o una de sus sales o uno de sus profármacos.

3. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ia)

en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,

R^{2a} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o

R^{1a} y R^{2a}, o R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o

R^{3a} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,

B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y

C^a es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, o una de sus sales o uno de sus profármacos.

272

4. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos.

5. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente anticancerígeno es un anticuerpo de HER2, un anticuerpo de EGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGFR o un agente quimioterapéutico.

6. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente anticancerígeno es trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib o paclitaxel.

7. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente anticancerígeno es clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de irinotecano, 5FU, docetaxel o metotrexato.

8. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es un anticuerpo de HER2, un anticuerpo de EGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGFR o un agente quimioterapéutico.

9. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es trastuzumab, cetuximab, erlotinib, gefitinib o paclitaxel.

10. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente anticancerígeno es clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de irinotecano, 5FU, docetaxel o metotrexato.

11. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente terapéutico hormonal es un regulador hacia abajo de ER.

273

12. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente terapéutico hormonal es fulvestrant.

13. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es N–{2–[4–({3–cloro–4–[3–(trifluorometil)fenoxi]fenil}amino)–5H–pirrolo[3,2–d]pirimidin–5–il]etil}–3–hidroxi–3–metilbutanamida o una de sus sales o uno de sus profármacos, y el agente terapéutico hormonal es fulvestrant.

14. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer.

15. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de esófago o cáncer gástrico.

16. Un método para la prevención o el tratamiento de cáncer, caracterizado porque comprende la administración (1) de una cantidad efectiva de un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) una cantidad efectiva de un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno a un mamífero.

17. Uso de (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer.

174

RESUMEN

La presente invención provee un agente farmacéutico que contiene un inhibidor de HER2 y un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación. La presente invención provee un agente farmacéutico que contiene (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o un esqueleto de pirazolopirimidina, y (2) un agente terapéutico hormonal o un agente anticancerígeno en combinación.

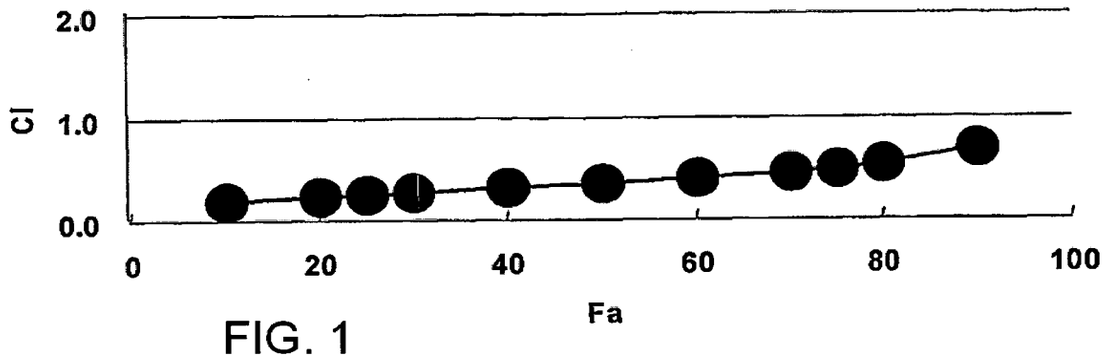

2.0
1.0
0.0
CI
0
20
40
60
80
100
Fa

FIG. 1

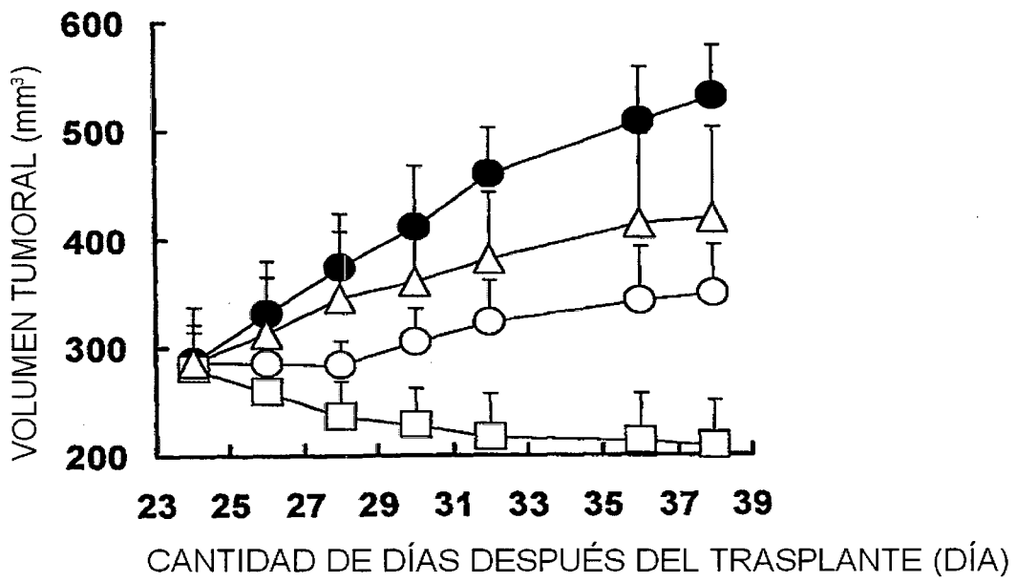

600
500
400
300
200
VOLUMEN TUMORAL (mm³)
23
25
27
29
31
33
35
37
39
CANTIDAD DE DÍAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE (DÍA)

FIG. 2

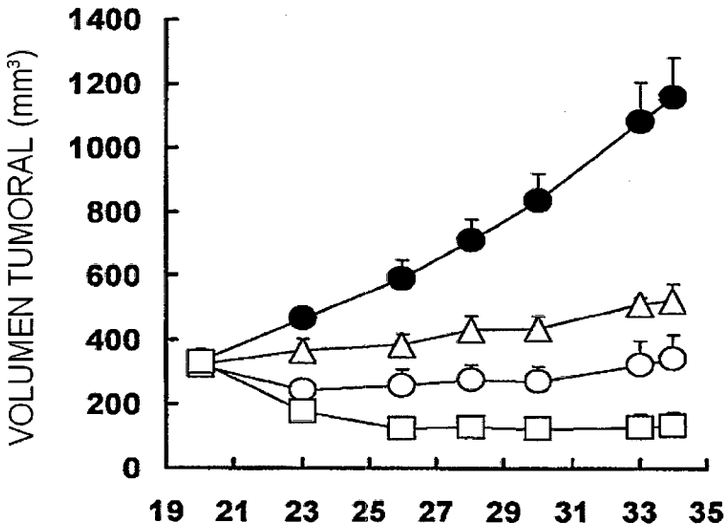

VOLUMEN TUMORAL (mm³)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
19 21 23 25 27 29 31 33 35
CANTIDAD DE DÍAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE (DÍA)

FIG. 3

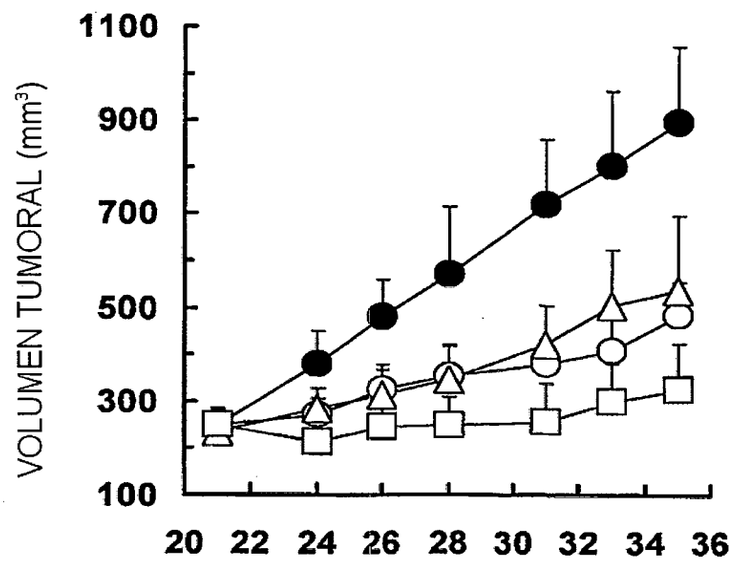

VOLUMEN TUMORAL (mm³)
1100
900
700
500
300
100
20 22 24 26 28 30 32 34 36
CANTIDAD DE DÍAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE (DÍA)

FIG. 4

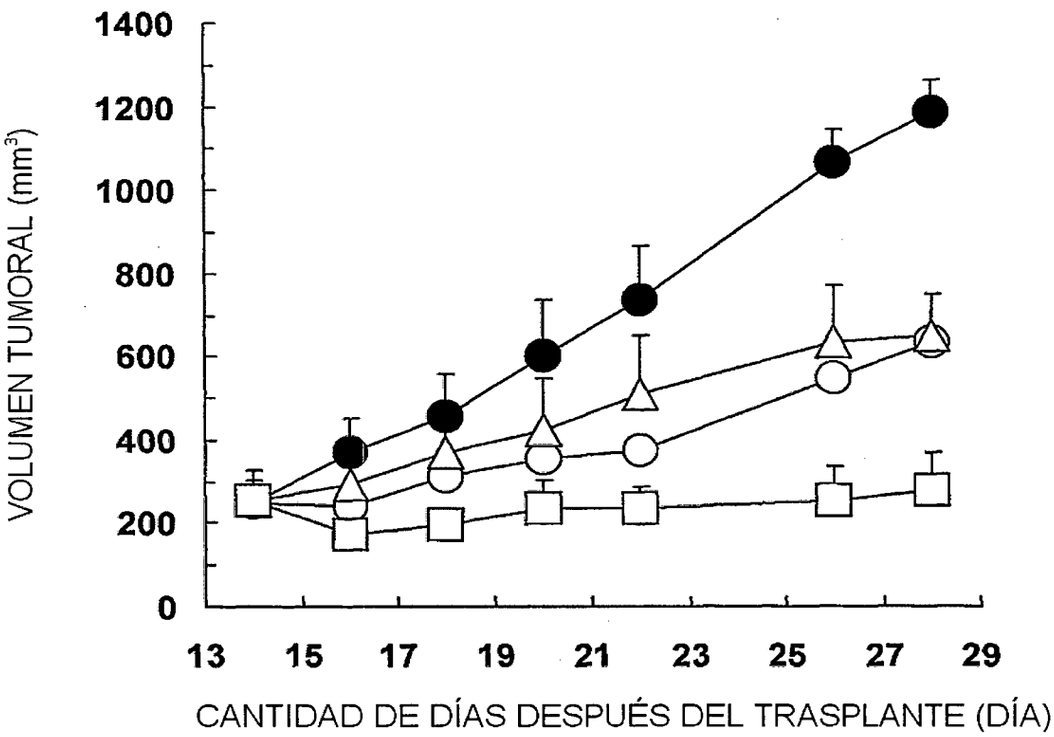

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
VOLUMEN TUMORAL (mm³)
13
15
17
19
21
23
25
27
29
CANTIDAD DE DÍAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE (DÍA)

FIG. 5

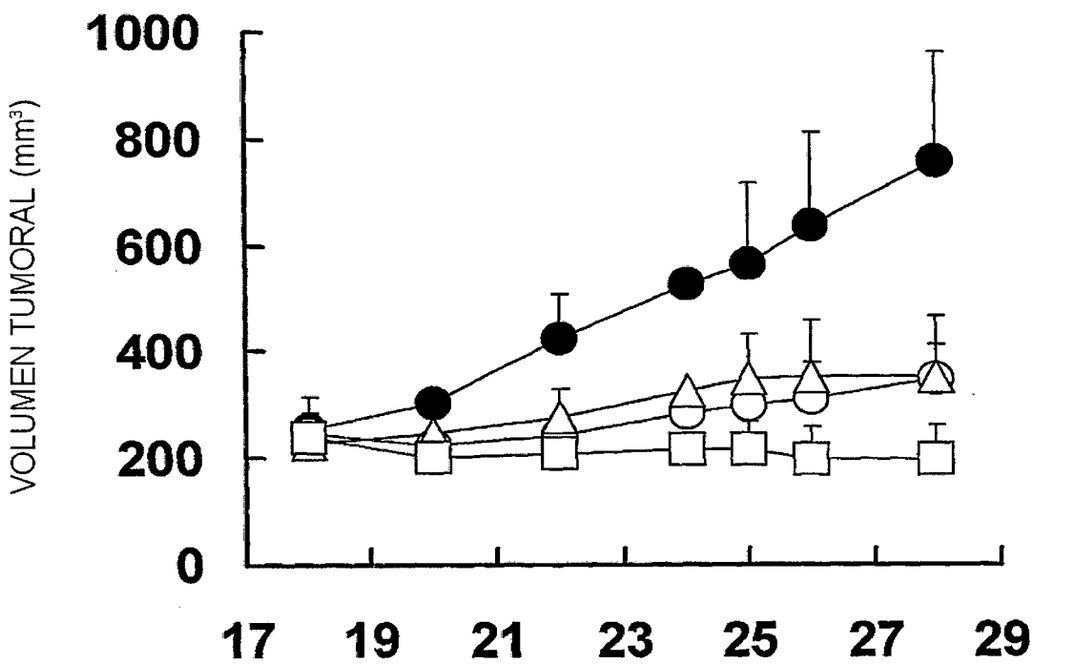

1000
800
600
400
200
0
VOLUMEN TUMORAL (mm³)
17
19
21
23
25
27
29
CANTIDAD DE DÍAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE (DÍA)

FIG. 6

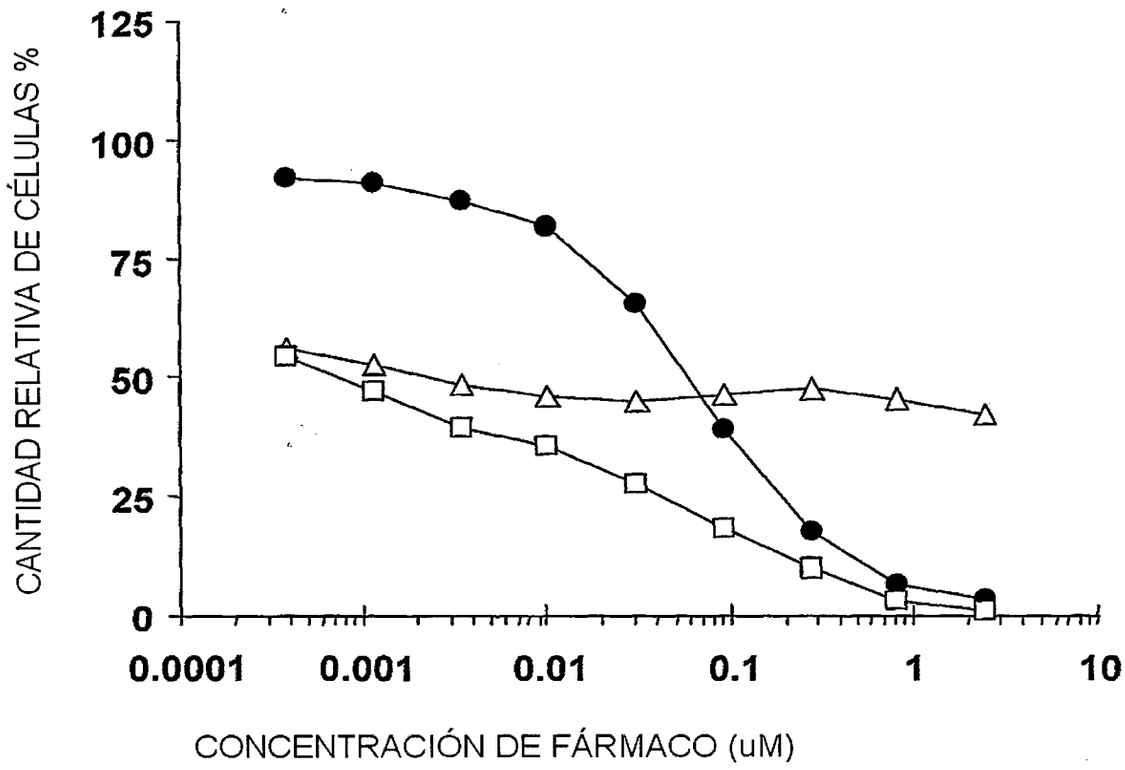

CANTIDAD RELATIVA DE CÉLULAS %
125
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO (uM)

FIG. 7

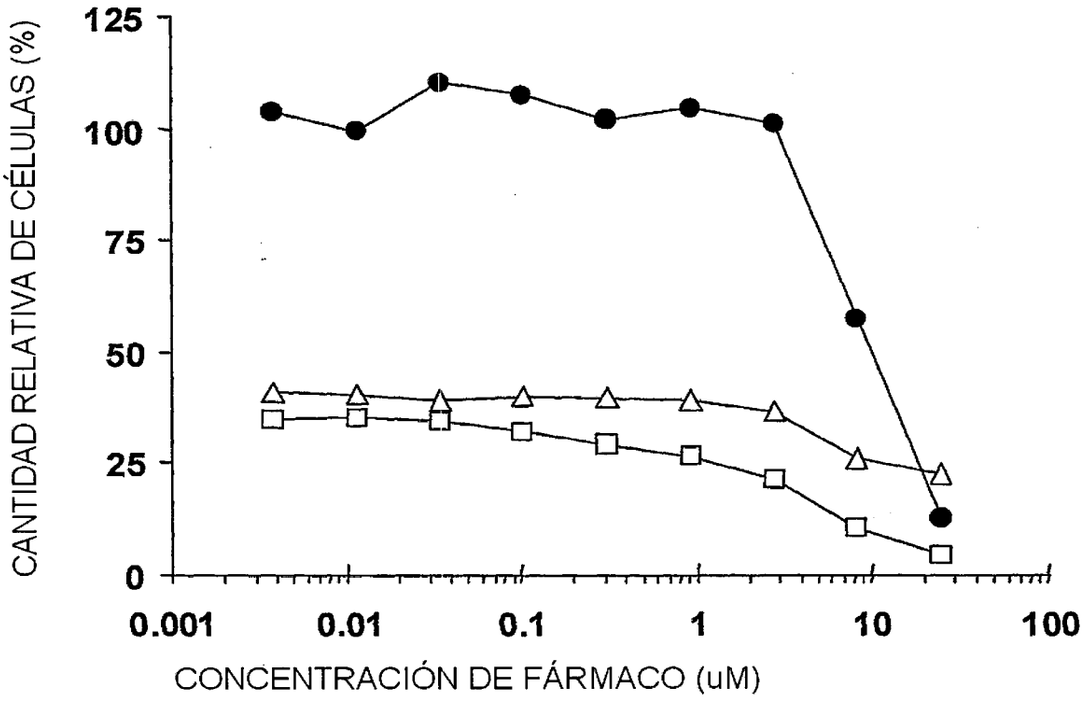

CANTIDAD RELATIVA DE CÉLULAS (%)
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO (uM)

FIG. 8

281

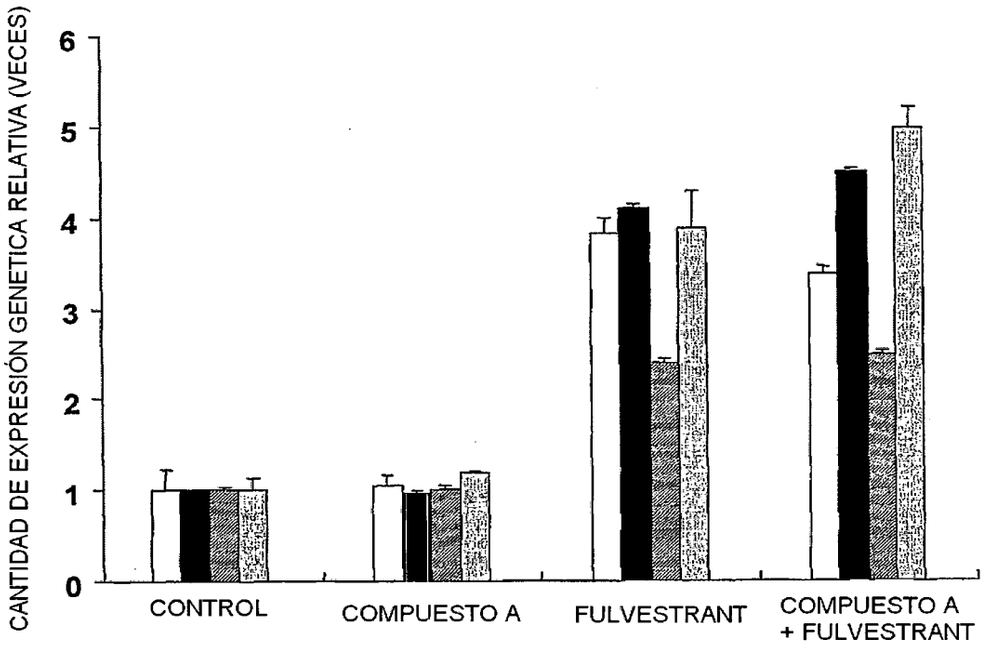

CANTIDAD DE EXPRESIÓN GENETICA RELATIVA (VECES)
6
5
4
3
2
1
0
CONTROL
COMPUESTO A
FULVESTRANT
COMPUESTO A
+ FULVESTRANT

FIG. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/070026

282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/337 A61K31/395 A61K31/4745 A61K31/505 A61K31/517
A61K31/519 A61K31/5377 A61K31/565 A61K31/704 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/118588 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; ISHIKAWA TOMOYASU [JP]; TANIGUCHI TAKAHIKO) 15 December 2005 (2005-12-15) abstract	1-17
P,X	& EP 1 752 457 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 14 February 2007 (2007-02-14) page 3, paragraph 11 - page 8, paragraph 22 page 91, paragraph 204-212 page 92, paragraph 224 page 284, paragraphs 996,997	1-17
X	WO 2006/027346 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; MAIER THOMAS [DE]; ZUELCH ARMIN [DE]; CIOSSEK T) 16 March 2006 (2006-03-16) page 1, paragraphs 4,5 claims 16-18	1,5,11, 14-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 September 2008	30/09/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Collins, Sally

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/070026

286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. GILBERT ET AL: "abstract 199:Functional characterisation of novel epidermal growth factor receptor (EGFR) and HER2 inhibitors based on pyrrolo[2,3-d]pyrimidone structure" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 38, no. suppl.7, 2002, pages S62-S63, XP002495958 the whole document	1-5,8, 14-17
X	WO 2004/022062 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1,32-34	1,5, 14-17
X	R. HOEKSTRA, H. DUMEZ ET AL: "Phase I and Pharmacologic Study of PKI166, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies" CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 11, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 6908-6915, XP002495959 page 6909, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 2 page 6914, column 2, paragraph 3	1,2,5, 14-17
T	DAYAM R ET AL: "Recent advances in the design and discovery of small-molecule therapeutics targeting HER2/neu" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 83-102, XP002459515 ISSN: 1354-3776	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2007/070026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005118588 A	15-12-2005	AU 2005250285 A1	15-12-2005
		BR PI0511768 A	08-01-2008
		CA 2569016 A1	15-12-2005
		EP 1752457 A1	14-02-2007
		KR 20070026695 A	08-03-2007
		US 2007244132 A1	18-10-2007
EP 1752457 A	14-02-2007	AU 2005250285 A1	15-12-2005
		BR PI0511768 A	08-01-2008
		CA 2569016 A1	15-12-2005
		WO 2005118588 A1	15-12-2005
		KR 20070026695 A	08-03-2007
		US 2007244132 A1	18-10-2007
WO 2006027346 A	16-03-2006	AU 2005281704 A1	16-03-2006
		CA 2578384 A1	16-03-2006
		JP 2008512359 T	24-04-2008
		US 2007254046 A1	01-11-2007
WO 2004022062 A	18-03-2004	AU 2003265901 A1	29-03-2004
		CA 2497539 A1	18-03-2004
		CN 1694705 A	09-11-2005
		EP 1545533 A1	29-06-2005
		JP 2006500391 T	05-01-2006
		KR 20050057072 A	16-06-2005
		MX PA05002574 A	08-09-2005
		NZ 539163 A	30-03-2007
		ZA 200501854 A	12-09-2005

RECEIVED with thanks OCT. - 6. 2008 TAKASHIMA INT.P.O.

285

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
091097		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/JP2007/070026	05/10/2007	06/10/2006
Applicant		
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/070026

286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/337 A61K31/395 A61K31/4745 A61K31/505 A61K31/517
A61K31/519 A61K31/5377 A61K31/565 A61K31/704 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/118588 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; ISHIKAWA TOMOYASU [JP]; TANIGUCHI TAKAHIKO) 15 December 2005 (2005-12-15) abstract	1-17
P,X	& EP 1 752 457 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 14 February 2007 (2007-02-14) page 3, paragraph 11 - page 8, paragraph 22 page 91, paragraph 204-212 page 92, paragraph 224 page 284, paragraphs 996,997	1-17
X	WO 2006/027346 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; MAIER THOMAS [DE]; ZUELCH ARMIN [DE]; CIOSSEK T) 16 March 2006 (2006-03-16) page 1, paragraphs 4,5 claims 16-18	1,5,11, 14-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 September 2008	30/09/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Collins, Sally

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. GILBERT ET AL: "abstract 199:Functional characterisation of novel epidermal growth factor receptor (EGFR) and HER2 inhibitors based on pyrrolo[2,3-d]pyrimidone structure" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 38, no. suppl.7, 2002, pages S62-S63, XP002495958 the whole document	1-5,8, 14-17
X	WO 2004/022062 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1,32-34	1,5, 14-17
X	R. HOEKSTRA, H. DUMEZ ET AL: "Phase I and Pharmacologic Study of PKI166, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies" CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 11, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 6908-6915, XP002495959 page 6909, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 2 page 6914, column 2, paragraph 3	1,2,5, 14-17
T	DAYAM R ET AL: "Recent advances in the design and discovery of small-molecule therapeutics targeting HER2/neu" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 17, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 83-102, XP002459515 ISSN: 1354-3776	1-17

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2007/070026

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005118588 A	15-12-2005	AU 2005250285 A1	15-12-2005
		BR PI0511768 A	08-01-2008
		CA 2569016 A1	15-12-2005
		EP 1752457 A1	14-02-2007
		KR 20070026695 A	08-03-2007
		US 2007244132 A1	18-10-2007
EP 1752457 A	14-02-2007	AU 2005250285 A1	15-12-2005
		BR PI0511768 A	08-01-2008
		CA 2569016 A1	15-12-2005
		WO 2005118588 A1	15-12-2005
		KR 20070026695 A	08-03-2007
		US 2007244132 A1	18-10-2007
WO 2006027346 A	16-03-2006	AU 2005281704 A1	16-03-2006
		CA 2578384 A1	16-03-2006
		JP 2008512359 T	24-04-2008
		US 2007254046 A1	01-11-2007
WO 2004022062 A	18-03-2004	AU 2003265901 A1	29-03-2004
		CA 2497539 A1	18-03-2004
		CN 1694705 A	09-11-2005
		EP 1545533 A1	29-06-2005
		JP 2006500391 T	05-01-2006
		KR 20050057072 A	16-06-2005
		MX PA05002574 A	08-09-2005
		NZ 539163 A	30-03-2007
		ZA 200501854 A	12-09-2005

289

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad

(31) *Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
2006-275841	06/10/2006	JP
2007-057902	07/03/2007	JP

(51) Int Cl: **A61K 031/337**

(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

(72) Inventor(es) **YOSHIKAZU OHTA Y OTROS**

(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/05/2009
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05/10/2007
No. de solicitud PCT/JP2007/070026

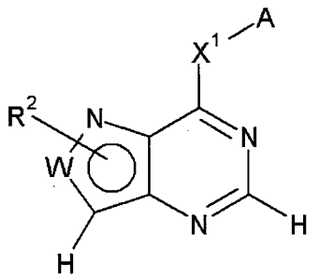
(87) Publicación internacional
Fecha: 17/04/2008
N° publicación: ***WO 2008/044782 A3***

(54) Titulo: **FÁRMACO COMBINADO**

Reivindicación(es):

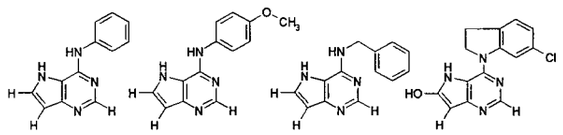
1. Un agente farmacéutico caracterizado porque comprende (1) un inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina y (2) un agente terapéutico hormonal o agente anticancerígeno en combinación.

2. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



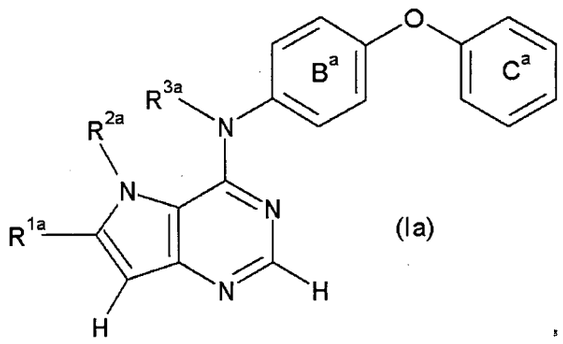
(I)

en donde W es C(R^1) o N,
A es un grupo arilo sustituido opcionalmente o un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente,
X^1 es $-NR^3-Y^1-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ o $-CHR^3-$
en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o R^3 está unido opcionalmente a un átomo de carbono o un heteroátomo en el grupo arilo o el grupo heteroarilo representado por A para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, y
Y^1 es un enlace simple o un alquileno C_{1-4} sustituido opcionalmente o un $-O-$(alquileno C_{1-4})$-$ sustituido opcionalmente,
R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o
R^1 y R^2, o R^2 y R^3 están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente, con la condición de que se excluyan los compuestos representados por las fórmulas:



o una de sus sales o uno de sus profármacos.

3. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhibidor de HER2 que tiene un esqueleto de pirrolopirimidina o de pirazolopirimidina es un compuesto representado por la fórmula:



(Ia)

en donde R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,
R^{2a} es un grupo sustituido unido opcionalmente a través de un átomo de carbono o un átomo de azufre, o
R^{1a} y R^{2a}, o R^{2a} y R^{3a} están unidos opcionalmente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,
R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático sustituido opcionalmente, o
R^{3a} está unido opcionalmente a un átomo de carbono del grupo fenilo adyacente para formar una estructura anular sustituida opcionalmente,
B^a es un anillo benceno sustituido opcionalmente, y
C^a es un grupo arilo C_{6-18} sustituido opcionalmente, o una de sus sales o uno de sus profármacos.

290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 29,811
FECHA : ABRIL 20 DE 2009

No. 09-045382- -00000-0000
Fecha: 2009-05-06 10:30:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105577964	20/04/2009	48,405,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO. 14656-841-08-5

291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,575
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-045382- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 10:30:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo: 14656 - 841 - 048-5

292

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,576
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-045382- -00000-0000
Fecha: 2009-05-06 10:30:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656-841-048-5.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-045382- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 10:30:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]
[✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]
[ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edwar Naccano
Firma Responsable

Fecha 06-05-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 45382
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/070026
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 5912

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 45382

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAYO 2009
adpa11