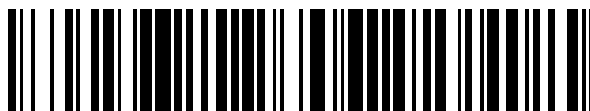


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 855**

51 Int. Cl.:  
**C07D 233/64** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10150963 .6**  
96 Fecha de presentación: **07.08.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2206702**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Compuesto bicíclico, su preparación y su uso**

30 Prioridad:  
**08.08.2001 JP 2001240750**  
**12.03.2002 JP 2002066809**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.03.2012**

73 Titular/es:  
**TOBIRA THERAPEUTICS, INC.**  
**198 ROUTE 9 NORTH, SUITE 200**  
**MANALAPAN NJ 07726, US**

72 Inventor/es:  
**Shiraishi, Mitsuru;**  
**Baba, Masanori;**  
**Aikawa, Katsuji;**  
**Kanzaki, Naoyuki;**  
**Seto, Masaki y**  
**Iizawa, Yuji**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 376 855 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuesto bicíclico, su preparación y uso.

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un compuesto cíclico que tiene actividad antagonista de CCR, en especial actividad antagonista de CCR5, y al uso del mismo.

10 **Objeto de la Invención**

La presente invención proporciona un compuesto bicíclico nuevo que tiene actividad antagonista de CCR, en especial actividad antagonista de CCR5.

15 **Sumario de la Invención**

Los presentes inventores han estudiado de manera intensiva los compuestos que tienen actividad antagonista de CCR5, y han descubierto que el compuesto de la fórmula [I] siguiente o la sal del mismo (en adelante en la presente memoria, a veces, mencionado como el compuesto [I]), tiene excelentes propiedades farmacológicas clínicamente favorables, que incluyen la actividad antagonista de CCR, en especial la actividad antagonista de CCR5, y han completado la presente invención.

Así, la presente invención proporciona:

25 [1] (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida, o una sal de la misma, para el uso en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades diabéticas, dolor crónico, enfermedades inflamatorias, enfermedades arterioscleróticas, artritis reumatoide crónica, y reestenosis.

30 [2] El compuesto del punto 1, en el que la sal es la sal de hidrocloreuro.

[3] El compuesto del punto 1, en el que la sal es la sal de metanosulfonato.

35 [4] El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico (LES), paquidermia, poliarteritis, miastenia gravis, y esclerosis múltiple.

40 [5] El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la enfermedad diabética se selecciona del grupo que consiste en diabetes insulino dependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, y neuropatía diabética.

45 [6] El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en retinopatía, inflamación posquirúrgica y postraumática, remisión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, y enfermedades oftálmicas inflamatorias.

[7] El compuesto de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que las enfermedades arterioscleróticas se seleccionan del grupo que consiste en aterosclerosis, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, y arteriosclerosis periférica.

50 [8] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de los puntos 1 a 3 y un vehículo, excipiente, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades diabéticas, dolor crónico, enfermedades inflamatorias, enfermedades arterioscleróticas, artritis reumatoide crónica, y reestenosis.

55 [9] La composición farmacéutica del punto 8 que comprende además un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fármacos de biguanida, fármacos de sulfonilurea, inhibidores de la alfa-glucosidasa, fármacos para las complicaciones diabéticas, agentes de mejora de la resistencia a la insulina, y otros fármacos antidiabéticos.

60 [10] La composición farmacéutica del punto 8 ó 9 que comprende además un fármaco seleccionado del grupo que consiste en tolbutamida, clorpropamida, glicopiramida, acetoexamida, tolazamida, glibenclamida, glibuzol, hidrocloreuro de metformina, hidrocloreuro de buformina, voglibosa, acarbosa, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, nateglinida, familia de la insulina, glucagón, epalrestat, ácido tióctico, kinedak, penfill, humulin, euglucon, glimicron, daonil, novolin, monotard, dimelin, rastinona, bacilcon, deamelin S, y la familia de Iszilin.

65 [11] La composición farmacéutica del punto 8, en la que la sal es la sal de hidrocloreuro.

[12] La composición farmacéutica del punto 8, en la que la sal es la sal de metanosulfonato.

5 [13] La composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 8, 11 y 12, en la que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico (LES), paquidermia, poliarteritis, miastenia gravis, y esclerosis múltiple.

10 [14] La composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 8, 11 y 12, en la que la enfermedad diabética se selecciona del grupo que consiste en diabetes insulino dependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, y neuropatía diabética.

[15] La composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 8, 11 y 12, en la que las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en retinopatía, inflamación posquirúrgica y postraumática, remisión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, y enfermedades oftálmicas inflamatorias.

15 [16] La composición farmacéutica de cualquiera de los puntos 8, 11 y 12, en la que las enfermedades arterioscleróticas se seleccionan del grupo que consiste en aterosclerosis, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, y arteriosclerosis periférica.

20 [17] Un método para producir la sal de metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)etoxi]fenil]-1-isobutil-N-(4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida, y dicho método comprende las etapas de

25 - añadir DMF a una disolución de ácido 8-[4-(2-butoxi)etoxi]fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxílico en THF,

- añadir gota a gota cloruro de tionilo,

para formar una disolución de cloruro de ácido con agitación;

- añadir piridina a una disolución de (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil]fenilamina en THF,

- ajustar la temperatura de la mezcla a 5 °C o menos y agitarla;

30 - añadir gota a gota la disolución anterior de cloruro de ácido a una temperatura de 5 °C o menos y agitar la mezcla a esta temperatura,

- añadir agua y una disolución acuosa de ácido cítrico,

- eliminar mediante destilación el THF a presión reducida,

- extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo,

- lavar el extracto con agua, disolución acuosa de bicarbonato sódico y agua,

35 - eliminar mediante destilación el disolvente;

- añadir acetonitrilo y acetato de etilo al material residual,

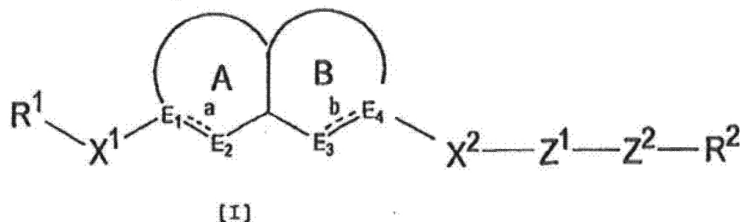
- añadir gota a gota ácido metanosulfónico,

- agitar la mezcla a temperatura ambiente,

40 - recoger los cristales precipitados de la sal de metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)etoxi]fenil]-1-isobutil-N-(4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida.

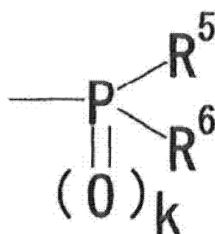
Las realizaciones descritas más adelante en la presente memoria, salvo por la materia de las reivindicaciones, no son según la invención, pero son útiles para entender la invención y su realización.

45 [1] Un compuesto de fórmula:

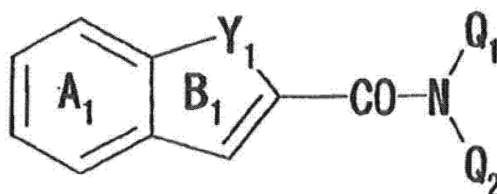


50 en la que R<sup>1</sup> es un anillo de 5 a 6 miembros cíclico que puede estar sustituido; X<sup>1</sup> es un enlace o un grupo de cadena bivalente cuyo resto de cadena lineal está constituido por 1 a 4 átomos; el anillo A es un anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido; el anillo B es un anillo de 8 a 10 miembros que puede estar sustituido; cada E<sub>1</sub> y E<sub>4</sub> es un átomo de carbono que puede estar sustituido o un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido; cada E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub> es un átomo de carbono que puede estar sustituido, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido, un átomo de azufre que puede estar oxidado, o un átomo de oxígeno; cada a y b es un enlace simple o un enlace doble; X<sup>2</sup> es un grupo de cadena bivalente cuyo resto de cadena lineal está constituido por 1 a 4 átomos; Z<sup>1</sup> es un enlace o un grupo cíclico bivalente; Z<sup>2</sup> es un enlace o un grupo bivalente; y R<sup>2</sup> es (1) un grupo amino que puede estar sustituido y cuyos átomos de nitrógeno se pueden convertir en amonio cuaternario u óxido, (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener un átomo de azufre o de oxígeno como átomo

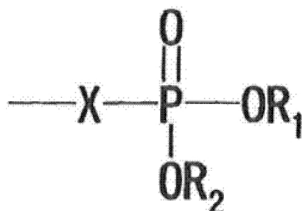
constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido, (3) un grupo de la fórmula:



5 en la que k es 0 ó 1; cuando k es 0, el átomo de fósforo puede formar una sal de fosfonio; cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, un grupo hidroxilo que puede estar sustituido o un grupo amino que puede estar sustituido; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo con el átomo de fósforo adyacente, (4) un grupo amidino que puede estar sustituido, o (5) un grupo guanidino que puede estar sustituido; o una sal del mismo, con tal de que se excluya un compuesto de la fórmula:



15 en la que el anillo A<sub>1</sub> es un anillo de benceno que puede estar sustituido; Y<sub>1</sub> es un grupo bivalente de forma que el anillo B<sub>1</sub> forma un anillo de 8 miembros; Q<sub>1</sub> es un grupo de la fórmula:



20 en la que X es un enlace o un grupo bivalente; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, o un grupo alquilo inferior, o se pueden unir entre sí para formar un anillo; y Q<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido;

25 [2] El compuesto del punto [1] anterior, en el que R<sup>1</sup> es benceno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, o tetrahidropirano, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

[3] El compuesto del punto [1] anterior, en el que R<sup>1</sup> es benceno que puede estar sustituido;

30 [4] El compuesto del punto [1] anterior, en el que el anillo B es un anillo de 8 miembros que puede estar sustituido;

[5] El compuesto del punto [1] anterior, en el que Z<sup>1</sup> es fenileno que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno; (2) un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno; y (3) un grupo alcoxi de 1 a 4 carbonos que puede estar sustituido con átomo(s) de halógeno;

35 [6] El compuesto del punto [1] anterior, en el que Z<sup>1</sup> es fenileno que puede estar sustituido con metilo o trifluorometilo;

40 [7] El compuesto del punto [1] anterior, en el que Z<sup>2</sup> es -Z<sup>2a</sup>-W<sup>1</sup>-Z<sup>2b</sup>-, en el que cada Z<sup>2a</sup> y Z<sup>2b</sup> es O, S(O)<sub>m</sub> (en el que m es 0, 1, ó 2), un grupo imino que puede estar sustituido, o un enlace; W<sup>1</sup> es una cadena de alquileo que puede estar sustituida, una cadena de alquenileno, o un enlace;

[8] El compuesto del punto [1] anterior, en el que Z<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, o -S(O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>- (en el que m es 0, 1, ó 2);

[9] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $Z^2$  es  $-S(O)_m-CH_2-$  (en el que  $m$  es 0, 1 ó 2);

5 [10] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $R^2$  es (1) un grupo amino que puede estar sustituido y cuyos átomos de nitrógeno se pueden convertir en amonio cuaternario u óxido, (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener un átomo de azufre o de oxígeno como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido, (3) un grupo amidino que puede estar sustituido, o (4) un grupo guanidino que puede estar sustituido;

10 [11] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $R^2$  es un grupo amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido y que puede contener un átomo de azufre o un átomo de oxígeno como átomo constituyente del anillo;

15 [12] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $R^2$  es un grupo de  $-NRR'$  (en el que cada  $R$  y  $R'$  es un grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido, o un grupo heterocíclico alicíclico que puede estar sustituido);

[13] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $R^2$  es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno que puede estar sustituido;

20 [14] El compuesto del punto [1] anterior, en el que  $R^2$  es un grupo imidazolilo que puede estar sustituido o un grupo triazolilo que puede estar sustituido;

25 [15] El compuesto según el punto [1] anterior, en el que  $R^1$  es benceno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina o tetrahidropirano, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con halógeno, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{1-6}$ ,

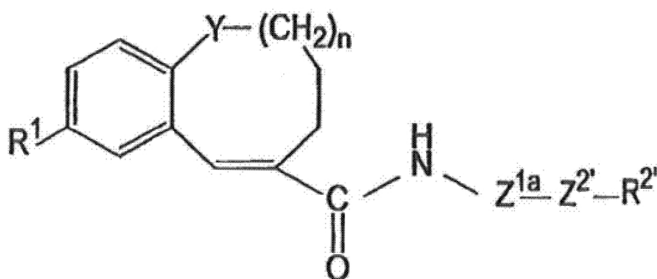
30 el anillo B es un anillo de 8 a 10 miembros que puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre que puede estar oxidado como átomo constituyente del anillo, y que puede estar sustituido con alquilo que puede estar sustituido, alqueno que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o formilo,

$Z^1$  es benceno que puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de (1) halógeno, (2) alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado y (3) alcoxi  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado,

35  $Z^2$  es  $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ , en el que  $Z^{2a}$  y  $Z^{2b}$  son O,  $S(O)_m$  ( $m$  es 0, 1 ó 2), imino que puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-4}$  o un enlace, respectivamente,  $W^1$  es un enlace o una cadena alqueno  $C_{1-4}$  o alqueno  $C_{2-4}$ , cada una de las cuales puede estar sustituida con alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxilimino o alcoxi  $C_{1-6}$ -imino, y

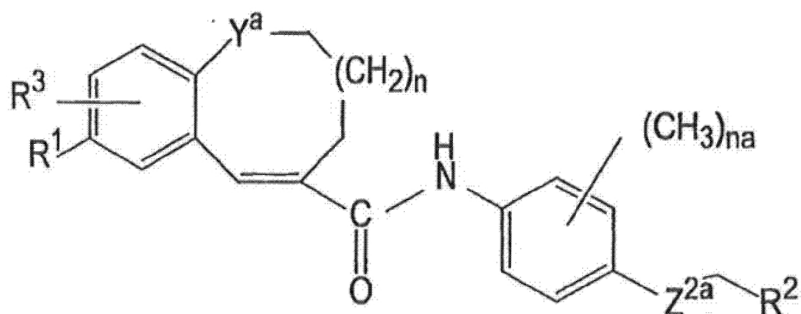
40  $R^2$  es un grupo amino que puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-4}$ , que puede contener un átomo de azufre o de oxígeno como átomo constituyente del anillo;

[16] Un compuesto de la fórmula:

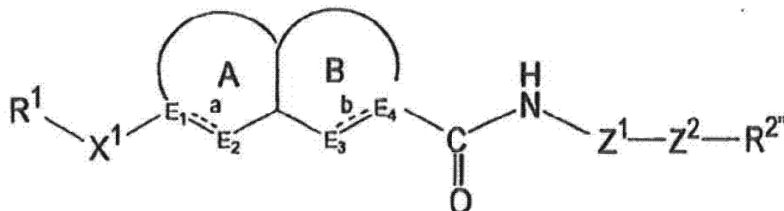


45 en la que  $Z^{1a}$  es un grupo de anillo aromático de 5 ó 6 miembros;  $Z^2$  es un grupo de  $-Z^{2a}-W^2-Z^{2b}-$  (en el que cada  $Z^{2a}$  y  $Z^{2b}$  es O,  $S(O)_m$  (en el que  $m$  es 0, 1, ó 2), un grupo imino que puede estar sustituido, o un enlace; y  $W^2$  es una cadena de alqueno que puede estar sustituida;  $n$  es 1, 2, ó 3;  $Y$  es O,  $S(O)_p$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2),  $CH_2$ , o  $NR^4$  ( $R^4$  es hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo acilo que puede estar sustituido); y  $R^2$  es (1) un grupo amino que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido; (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido y que puede contener un átomo de azufre o un átomo de oxígeno como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido; (3) un grupo amidino que puede estar sustituido; (4) un grupo guanidino que puede estar sustituido; y  $R^1$  es como se describió en el punto [1] anterior, o una sal del mismo;

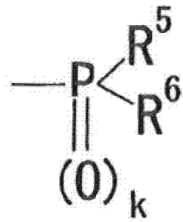
[17] Un compuesto de la fórmula:



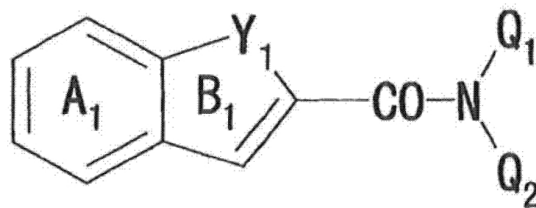
- 5 en la que
- R<sup>1</sup> es (alcoxi C<sub>1-6</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>)fenilo,
- 10 R<sup>2</sup> es (1) N-alkil C<sub>1-6</sub>-N-tetrahidropiramilamino, (2) imidazolilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, o (3) triazolilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido,
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido o un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido,
- 15 Y<sup>a</sup> es (1) un átomo de oxígeno, (2) S(O)<sub>p</sub> (p es 0, 1 ó 2), (3) CH<sub>2</sub> o (4) imino que puede estar sustituido con formilo, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, arilmetilo que puede estar sustituido o un metilo heterocíclico que puede estar sustituido,
- 20 n es 1, 2 ó 3,
- na es 0 ó 1, y
- 25 Z<sup>2a</sup> es un enlace, S, SO o SO<sub>2</sub>, o una sal del mismo;
- [18] El compuesto del punto [17] anterior, en el que Z<sup>2a</sup> es SO;
- [19] El compuesto del punto [17] anterior, en el que Z<sup>2a</sup> es SO cuya configuración es (S);
- 30 [20] El compuesto del punto [17] anterior, en el que Y<sup>a</sup> es imino que puede estar sustituido con formilo, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, arilmetilo que puede estar sustituido o un metilo heterocíclico que puede estar sustituido.
- 35 [21] Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula



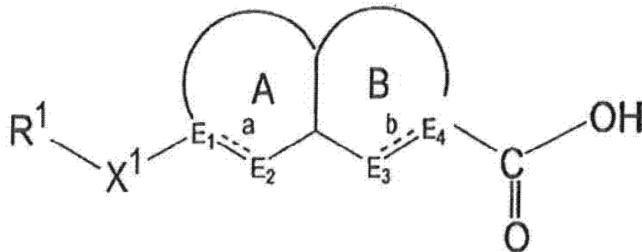
- 40 en la que R<sup>2n</sup> es (1) un grupo amino que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido, (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido y que puede contener un átomo de azufre o un átomo de oxígeno como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido, o (3) un compuesto representado por la fórmula:



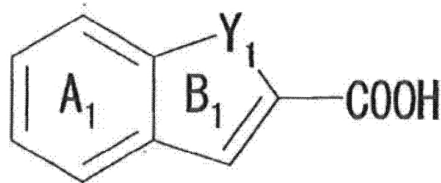
5 en la que k es 0 ó 1, cuando k es 0, el átomo de fósforo puede formar una sal de fosfonio; cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> puede ser un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, un grupo hidroxilo que puede estar sustituido, o un grupo amino que puede estar sustituido; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se pueden unir entre sí con el átomo de fósforo adyacente para formar un grupo cíclico; y los otros símbolos son como se definieron en el punto [1] anterior, o una sal del mismo, con tal de que se excluya un compuesto de la fórmula:



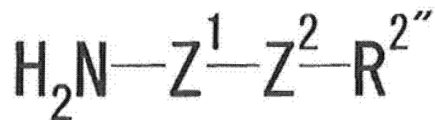
10 en la que cada símbolo es como se definió en el punto [1] anterior, que comprende someter a un compuesto representado por la fórmula:



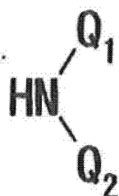
15 en la que cada símbolo es como se definió en el punto [1] anterior, con tal de que se excluya un compuesto representado por la fórmula:



20 en la que cada símbolo es como se definió en el punto [1] anterior, o una sal del mismo o un derivado del mismo, y un compuesto representado por la fórmula:



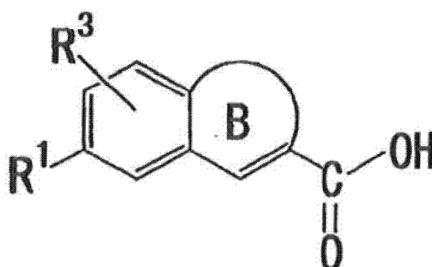
25 en la que R<sup>2''</sup> es como se definió anteriormente; Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son como se definieron en el punto [1] anterior, o una sal del mismo, con tal de que se excluya un compuesto representado por la fórmula:



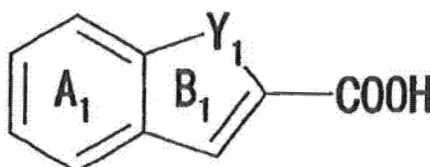
en la que cada símbolo es como se definió en el punto [1] anterior, a una reacción de condensación, y después opcionalmente a una reacción de desprotección, oxidación/reducción o formación de amonio cuaternario;

5

[22] Un compuesto de la fórmula:



10 en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido, o un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido; y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1, o una sal del mismo, con tal de que se excluya un compuesto representado por la fórmula:



15

en la que cada símbolo es como se definió en el punto [1] anterior.

### Descripción General

20 Los ejemplos del "anillo de 5 a 6 miembros" en el "anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup> en la fórmula [I] incluyen un grupo que se forma sustrayendo un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo aromático de 6 miembros tal como benceno, etc.; hidrocarburo alifático de 5 a 6 miembros tal como ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclobutadieno, ciclohexadieno, etc.; grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, etc.; grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, ditiolano, oxatolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, etc.; y similares. Entre ellos, el "anillo de 5 a 6 miembros" (preferiblemente un anillo de 6 miembros) es preferiblemente benceno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, etc., en particular, benceno.

35 Los ejemplos del "sustituyente" del "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup> incluyen, por ejemplo; halógeno, nitro, ciano, alquilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar sustituido, tiol que puede estar sustituido (en el que el átomo de azufre puede estar oxidado para formar sulfinilo que puede estar sustituido o sulfonylo que puede estar sustituido), amino que puede estar sustituido, acilo que puede estar sustituido, carboxilo que puede estar esterificado, un grupo aromático que puede estar sustituido, y similares.

40 Los ejemplos del "halógeno" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, y similares, preferiblemente, flúor y cloro.



Los ejemplos del "alquilo" del "alquilo que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 carbonos, por ejemplo, alquilo de 1 a 10 carbonos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente, alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos del sustituyente de dicho "alquilo que puede estar sustituido" incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del "cicloalquilo" del "cicloalquilo que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Los ejemplos del sustituyente en el "cicloalquilo que puede estar sustituido" incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub>, (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del sustituyente del "hidroxilo que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen:

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>); y similares);

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido y que puede contener heteroátomo(s) (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos tal como tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, etc., preferiblemente tetrahidropiranilo, etc.; y similares);

(3) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, alqueno C<sub>2-10</sub> tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>); y similares);

(4) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalqueno C<sub>3-7</sub> tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.; y similares);

(5) aralquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenil alquilo C<sub>1-4</sub> tal como bencilo, fenetilo, etc.; y similares);

(6) formilo o acilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alcanilo C<sub>2-4</sub> tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares);

(7) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.; y similares); y similares.

Los ejemplos del sustituyente de los anteriormente descritos (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alqueno que puede estar sustituido, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido, (5) aralquilo que puede estar sustituido, (6) acilo que puede estar sustituido, y (7) arilo que puede estar sustituido, incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.), alcoxi C<sub>1-6</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc., preferiblemente, alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido [por ejemplo, grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxa-

zol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, etc.; los ejemplos de los sustituyentes de dicho anillo heterocíclico incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxil, tiol, amino, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), formilo, alcanoilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares; y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3], y similares; y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del sustituyente del "tiol que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen el mismo sustituyente que se describió anteriormente con respecto al "hidroxil que puede estar sustituido como sustituyente de R<sup>1n</sup>", y, entre ellos, preferiblemente,

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior C<sub>1-6</sub>; y similares);

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

(3) aralquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como bencilo, fenetilo, etc.);

(4) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del "sustituyente" del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) aralquilo que puede estar sustituido y (4) arilo que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxil, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanoilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del sustituyente en el "amino que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen el mismo sustituyente que se describió anteriormente con respecto al "hidroxil que puede estar sustituido como sustituyente de R<sup>1n</sup>", y el número de sustituyentes del grupo amino puede ser 1 ó 2. Entre ellos, el sustituyente es preferiblemente:

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-10</sub>); y similares);

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

(3) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, alqueno de 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>); y similares);

(4) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.; y similares);

(5) formilo o acilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alcanoilo de 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquilsulfonilo de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) y similares);

(6) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alqueno que puede estar sustituido, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido, (5) acilo que puede estar sustituido, (6) arilo que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxil, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,

butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi-metoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Además, los sustituyentes del "amino que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> se pueden unir entre sí para formar un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo que se forma sustrayendo un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno que constituye el anillo de un anillo de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc., de forma que se puede unir un sustituyente al átomo de nitrógeno, o similares). El grupo amino cíclico puede estar sustituido, y los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del "acilo que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen un grupo formado mediante la unión de

(1) hidrógeno;

(2) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>), y similares);

(3) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

(4) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, alqueno de 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(5) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.); y

(6) grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, piridilo, etc.) o similares;

a un grupo carbonilo o sulfonilo, (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexano carbonilo, cicloheptano carbonilo, crotonilo, 2-ciclohexenocarbonilo, benzoilo, nicotinoilo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.).

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (2) alquilo que puede estar sustituido, (3) cicloalquilo que puede estar sustituido, (4) alqueno que puede estar sustituido, (5) cicloalqueno que puede estar sustituido, y (6) grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del "carboxilo que puede estar esterificado" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen un grupo formado mediante la unión de

(1) hidrógeno;

(2) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>), y similares);

(3) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

5 (4) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, alqueno de 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(5) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

10 (6) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.) a un grupo carbonilo, preferiblemente carboxilo, alcoxi inferior (C<sub>1-6</sub>)-carbonilo, ariloxycarbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo, etc.), o similares.

15 El "sustituyente" del anteriormente descrito (2) alquilo que puede estar sustituido, (3) cicloalquilo que puede estar sustituido, (4) alqueno que puede estar sustituido, (5) cicloalqueno que puede estar sustituido, y (6) arilo que puede estar sustituido incluye halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, grupos mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

20 Los ejemplos del "grupo aromático" del "grupo aromático que puede estar sustituido" como sustituyente de R<sup>1</sup> incluyen un grupo aromático homocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros tal como fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, etc., un grupo aromático heterocíclico fusionado al anillo tal como los grupos de benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc., y similares. Los ejemplos del sustituyente del grupo aromático incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, hidroxilo, tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.), amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.), carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), formilo, alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

25 El número de los sustituyentes anteriores de R<sup>1</sup> puede ser 1 a 4, preferiblemente 1 a 2, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar presentes en cualquier posición posible del anillo. Cuando el "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup> tiene dos o más sustituyentes, dos de los sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar, por ejemplo, un grupo seleccionado del grupo que consiste en alqueno inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, trimetileno, tetrametileno, etc.); alqueno inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.); alqueno inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.); alquendioxo inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, etc.); alquenditio inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -S-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, etc.); oxi-alquilenamino inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-NH-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, etc.); oxi-alquilentio inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-S-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-, etc.); alquilenamino inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, etc.); alquendiamino inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -NH-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, etc.); tialquilenamino inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, -S-CH<sub>2</sub>-NH-, -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, etc.); alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, etc.); alcadienilo inferior (C<sub>4-6</sub>) (por ejemplo, -CH=CH-CH=CH-, etc.); y similares.

30 Además, el grupo bivalente formado mediante la unión de dos sustituyentes de R<sup>1</sup> entre sí puede contener 1 a 3 sustituyentes similares a los del "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup> (por ejemplo, halógeno, nitro, ciano, alquilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, hidroxilo que puede estar sustituido, tiol que puede estar sustituido (en el que el átomo de azufre puede estar oxidado, o puede formar sulfinilo que puede estar sustituido o sulfonilo que puede estar sustituido), amino que puede estar sustituido, acilo que puede estar sustituido, carboxilo que puede estar esterificado o amidado, un grupo aromático que puede estar sustituido, y similares).

En particular, los sustituyentes del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por  $R^1$  son alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado, o alcoxlado inferior ( $C_{1-4}$ ) (por ejemplo, metilo, etilo t-butilo, trifluorometilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, butoxietilo, etc.); alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado o alcoxlado inferior ( $C_{1-4}$ ) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxietoxi, butoxietoxi, metoxipropoxi, etoxipropoxi, propoxipropoxi, butoxipropoxi, etc.); halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.); nitro; ciano; amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ), formilo y alcanilo inferior ( $C_{2-4}$ ) (por ejemplo, amino, metilamino, dimetilamino, formilamino, acetilamino, etc.); amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolino, y 4-tiomorfolino, 1-imidazolilo, 4-tetrahidropiranilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del "grupo de cadena bivalente cuyo resto lineal está constituido por 1 a 4 carbonos" representado por  $X^1$  y  $X^2$  incluyen  $-(CH_2)_a-$  [en el que a' es un número entero de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2];  $-(CH_2)_b-X^3-$  [en el que b' es un número entero de 0 a 3, preferiblemente 0 ó 1,  $X^3$  es un grupo imino que puede estar sustituido (por ejemplo, un grupo imino que puede estar sustituido con alquilo inferior ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo inferior ( $C_{3-7}$ ), formilo, alcanilo inferior ( $C_{2-7}$ ), alcoxi inferior ( $C_{1-6}$ )-carbonilo, etc.), carbonilo, átomo de oxígeno, átomo de azufre que puede estar oxidado (por ejemplo,  $-S(O)_m-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2), etc.);  $-CH=CH-$ ;  $-C\equiv C-$ ;  $-CO-NH-$ ;  $-SO_2-NH-$ ; y similares. Estos grupos pueden estar unidos al anillo A o al anillo B tanto en el lado izquierdo como en el lado derecho de los mismos, pero  $X^1$  está unido preferiblemente al anillo A en el lado derecho del mismo, y  $X^2$  está unido preferiblemente al anillo B en el lado izquierdo del mismo.

$X^1$  es preferiblemente un enlace,  $-(CH_2)_b-O-$  (en el que b' es un número entero 0, 1 ó 2, preferiblemente 0 ó 1),  $-C\equiv C-$ , etc., y más preferiblemente un enlace.

$X^2$  es preferiblemente  $-(CH_2)_a-$  (en el que a' es un número entero 1 ó 2),  $-(CH_2)_b-X^3$  (en el que b' es un número entero 0 ó 1, y  $X^3$  es un grupo imino que puede estar sustituido, carbonilo, átomo de oxígeno o átomo de azufre que puede estar oxidado),  $-CH=CH-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-SO_2-NH-$ , etc., y más preferiblemente  $-CO-NH-$ .

El grupo bivalente representado por  $X^1$  y  $X^2$  puede estar sustituido en cualquier posición (preferiblemente en un átomo de carbono del mismo) y el sustituyente no se limita a uno específico, en la medida que se pueda unir a una cadena bivalente que constituye una parte de la cadena lineal. Los ejemplos del mismo incluyen alquilo inferior ( $C_{1-6}$ ) (p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.), cicloalquilo inferior ( $C_{3-7}$ ) (p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), formilo, alcanilo inferior ( $C_{2-7}$ ) (p.ej., acetilo, propionilo, butirilo, etc.), un grupo fosfona que puede estar esterificado, un grupo carboxílico que puede estar esterificado, hidroxilo, oxo, y similares, preferiblemente un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono (más preferiblemente, alquilo  $C_{1-3}$ ), hidroxilo, oxo, etc.

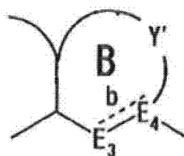
Los ejemplos del grupo fosfona que puede estar esterificado incluyen un grupo representado por la fórmula  $-P(O)(OR^7)(OR^8)$  (en la que  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o  $R^7$  y  $R^8$  pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros).

Los ejemplos del alquilo  $C_{1-6}$  representado por  $R^7$  y  $R^8$  en la fórmula anterior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similares. Los ejemplos del cicloalquilo  $C_{3-7}$  incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Preferiblemente,  $R^7$  y  $R^8$  son un grupo alquilo inferior lineal que tiene 1 a 6, más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente son iguales. Cuando  $R^7$  y  $R^8$  están unidos entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros,  $R^7$  y  $R^8$  están unidos entre sí para formar una cadena lateral de alquilo  $C_{2-4}$  lineal representada por  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ , o  $-(CH_2)_4-$ . La cadena lateral puede estar sustituida, y los ejemplos del sustituyente incluyen hidroxilo, halógeno, y similares.

Los ejemplos del grupo carboxilo esterificado del grupo carboxilo que puede estar esterificado incluyen carboxilo unido a alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-7}$ , p.ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.

En la fórmula anterior [I], los ejemplos del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por A incluyen un hidrocarburo alicíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros tal como cicloalcano  $C_{5-6}$  (por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, etc.), cicloalquenos  $C_{5-6}$  (por ejemplo, 1-ciclopenteno, 2-ciclopenteno, 3-ciclopenteno, 2-ciclohexeno, 3-ciclohexeno, etc.), cicloalcadienos  $C_{5-6}$  (por ejemplo, 2,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclohexadieno, 2,5-ciclohexadieno, etc.), y similares; hidrocarburo aromático de 6 miembros tal como benceno, etc.; anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene al menos uno, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2 heteroátomos de 1 a 3 tipos (preferiblemente 1 a 2 tipos) seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (anillos heterocíclicos alifáticos); y similares.

- Los ejemplos del "anillo heterocíclico aromático" incluyen un anillo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, etc.), y similares. Los ejemplos del "anillo heterocíclico no aromático" incluyen un anillo heterocíclico no aromático (alifático) saturado e insaturado de 5 a 6 miembros tal como pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, piperidina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirano, oxepina, tiepina, azepina, etc., un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros en el cual la totalidad o parte de sus enlaces dobles en dichos anillos heterocíclicos monocíclicos aromáticos están saturados, y similares.
- El "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por A es preferiblemente un grupo de anillo aromático de 5 a 6 miembros, y más preferiblemente un grupo de anillo de 6 miembros seleccionado de benceno, furano, tiofeno, pirrol, piridina, etc., y lo más preferiblemente benceno.
- Los ejemplos del sustituyente del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por A incluyen el mismo "sustituyente" que el del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup>. El número de sustituyentes de A es 1 a 4, preferiblemente 1 a 2, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar presentes en cualquier posición posible del anillo. Tales posiciones incluyen las representadas por E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> u otras, con tal de que la sustitución sea posible.
- Los ejemplos del alquilo inferior del "alquilo inferior que puede estar sustituido" representado por el R<sup>3</sup> anterior incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.
- Los ejemplos del alcoxi inferior del "grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido" representado por el R<sup>3</sup> anterior incluyen alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.
- Los ejemplos del sustituyente del "alquilo inferior que puede estar sustituido", y el "alcoxi inferior que puede estar sustituido" incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), hidroxilo, amino, mono-(alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, alcanilo inferior, etc.
- Los ejemplos del grupo alquilo inferior de dicho grupo mono-(alquilo inferior)-amino y di-(alquilo inferior)-amino son similares a los del grupo alquilo inferior del "alquilo inferior que puede estar sustituido" representado por el R<sup>3</sup> anterior.
- Los ejemplos del alcanilo inferior son alcanilo C<sub>2-6</sub> tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.
- Los ejemplos del "halógeno" representado por el R<sup>3</sup> anterior son flúor, cloro, bromo, yodo, etc.
- R<sup>3</sup> es preferiblemente un alquilo C<sub>1-6</sub> inferior que puede estar sustituido o halógeno, y más preferiblemente metilo que puede estar sustituido o halógeno.
- En la fórmula [I] anterior, el "grupo de anillo de 8 a 10 miembros" del "grupo de anillo de 8 a 10 miembros que puede estar sustituido" representado por B incluye, por ejemplo, un anillo de 8 a 10 miembros de la siguiente fórmula que puede tener sustituyente(s) en cualquier posición del anillo, con tal de que la sustitución sea posible:



- en la que Y' es un grupo bivalente y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.
- En la fórmula anterior, el grupo bivalente representado por Y' es un grupo bivalente de forma que el anillo B forma un anillo de 8 a 10 miembros que puede estar sustituido, y un ejemplo del mismo incluye:
- (1) -Alk<sub>a1</sub>-O-Alk<sub>a2</sub>- (en el que Alk<sub>a1</sub> y Alk<sub>a2</sub> son un enlace o un grupo hidrocarburo de cadena lineal divalente de 1 a 5 carbonos, respectivamente, y el número total de carbonos de Alk<sub>a1</sub> y Alk<sub>a2</sub> es 5 o menos);
- (2) -Alk<sub>b1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-Alk<sub>b2</sub>- (en el que m es un número entero de 0 a 2, Alk<sub>b1</sub> y Alk<sub>b2</sub> son, respectivamente, un enlace o un grupo hidrocarburo de cadena lineal divalente de 1 a 5 carbonos, y el número total de carbonos de Alk<sub>b1</sub> y Alk<sub>b2</sub> es 5 o menos);

(3)  $-Alk_{d1}-$  (en el que  $Alk_{d1}$  es un grupo hidrocarburo de cadena lineal bivalente de 4 a 6 carbonos);

5 (4)  $-Alk_{e1}-NH-Alk_{e2}-$  (en el que  $Alk_{e1}$  y  $Alk_{e2}$  son, respectivamente, un enlace o un grupo hidrocarburo de cadena lineal bivalente de 1 a 5 carbonos, y el número total de carbonos de  $Alk_{e1}$  y  $Alk_{e2}$  es 5 o menos),  $-Alk_{e6}-N=CH-Alk_{e7}-$ ,  $-Alk_{e7}-CH=N-Alk_{e6}-$ , o  $-Alk_{e6}-N=N-Alk_{e7}-$  (en los que  $Alk_{e6}$  y  $Alk_{e7}$  son un enlace o un grupo hidrocarburo de cadena lineal bivalente de 1 a 4 carbonos, respectivamente, y el número total de carbonos de  $Alk_{e6}$  y  $Alk_{e7}$  es 4 o menos); y similares.

10 Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena lineal bivalente incluyen  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH=$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $=CH-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_3-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_4-$ , etc.

15 Mas específicamente, los ejemplos de Y' son un grupo bivalente tal como  $-O-$   $(CH_2)_3-$ ,  $-O-(CH_2)_4-$ ,  $-O-(CH_2)_5-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ ,  $-O-CH=CH-CH_2-$ ,  $-S(O)_m-(CH_2)_3-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-S(O)_m-(CH_2)_4-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-S(O)_m-(CH_2)_5-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-CH_2-S(O)_m-(CH_2)_2-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-S(O)_m-CH=CH-CH_2-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-(CH_2)_3-$ ,  $-NH-(CH_2)_4-$ ,  $-NH-(CH_2)_5-$ ,  $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ ,  $-NH-CH=CH-CH_2-$ ,  $-N=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=N-(CH_2)_2-$ ,  $-CH=N-CH=CH-$ ,  $-N=N-(CH_2)_2-$ ,  $-N=N-CH=CH-$ ,  $-CH=N-N=CH-$  (expresados a partir de una posición de partida en el anillo A, respectivamente). Preferiblemente, el anillo B es un anillo de 8 miembros.

25 Además, dicho grupo bivalente puede tener sustituyente(s), y los sustituyentes pueden ser similares a los del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por  $R^1$ , y los ejemplos preferidos de el/los sustituyente(s) incluyen alquilo inferior ( $C_{1-3}$ ) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), fenilo, oxo, hidroxilo, etc. El grupo bivalente puede tener 1 a 6, preferiblemente 1 a 2, sustituyentes iguales o diferentes. La sustitución puede ser en cualquier posición del grupo bivalente, con tal de que la sustitución sea posible.

30 El "sustituyente" del "anillo de 8 a 10 miembros" del "anillo de 8 a 10 miembros que puede estar sustituido" representado por B puede ser similar a los del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por  $R^1$ , y oxo. Los ejemplos preferidos del grupo bivalente representado por Y incluyen un grupo bivalente tal como  $-O-(CH_2)_3-$ ,  $-O-(CH_2)_4-$ ,  $-O-(CH_2)_5-$ ,  $-S(O)_m-(CH_2)_3-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-S(O)_m-(CH_2)_4-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-S(O)_m-(CH_2)_5-$  (en el que m es un número entero de 0 a 2),  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ , y un grupo bivalente que tiene un grupo  $-N(R^0)-$  en la cadena principal [en el que  $R^0$  es hidrógeno o un sustituyente] tal como  $-NH-(CH_2)_3-$ ,  $-NH-(CH_2)_4-$  y  $-NH-(CH_2)_5-$ , etc., lo más preferiblemente un grupo bivalente que tiene grupos  $-N(R^0)-$  en la cadena principal [en los que  $R^0$  es hidrógeno o un sustituyente].

40 Los ejemplos preferidos de  $R^0$  son un átomo de hidrógeno; grupo hidrocarburo que puede estar sustituido; grupo heterocíclico que puede estar sustituido; grupo hidroxilo que puede estar sustituido; grupo tiol que puede estar sustituido (el átomo de azufre puede estar oxidado, o puede formar un grupo sulfinilo que puede estar sustituido, o un grupo sulfonilo que puede estar sustituido; grupo amino que puede estar sustituido; grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado; grupo acilo que puede estar sustituido; y similares.  $R^0$  es más preferiblemente un átomo de hidrógeno, grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, grupo de anillo heterocíclico que puede estar sustituido, grupo acilo que puede estar sustituido, y similares.

50 Las realizaciones preferidas de  $R^0$  son un átomo de hidrógeno, grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, grupo acilo que puede estar sustituido, y similares. Como grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, se prefiere más un alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, y alqueno  $C_{2-6}$  que puede estar halogenado o hidroxilado. Como grupo acilo que puede estar sustituido, se prefiere más un alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo que puede estar halogenado o hidroxilado, formilo, alcanilo  $C_{2-5}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, etc.  $R^0$  es aún más preferiblemente alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, formilo, alcanilo  $C_{2-5}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, y similares, en particular, los más preferidos son propilo, isobutilo, isobutenilo o 3-hidroxilo-2-metilpropilo.

55 Otras realizaciones preferidas de  $R^0$  incluyen el grupo de fórmula  $-(CH_2)_s-R^x$  [en la que S es un número entero 0 ó 1,  $R^x$  es un grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (por ejemplo, sustituido con el mismo sustituyente que se ejemplificó con respecto al grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros del anillo A; preferiblemente fenilo, piridilo, piperazolilo, tiazolilo, oxazolilo y tetrazolilo que pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, alcoxi  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado o hidroxilado, etc., respectivamente)], y similares.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo" de dicho "grupo hidrocarburo que puede estar sustituido" incluyen:

65 (1) alquilo (por ejemplo, alquilo  $C_{1-10}$  tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior ( $C_{1-6}$ ), más

preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), y similares);

(2) cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

(3) alqueno (por ejemplo, alqueno de 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(4) cicloalqueno (por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

(5) alquino (por ejemplo, alquino de 2 a 10 carbonos tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, etc., preferiblemente alquino inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(6) aralquilo (por ejemplo, fenil alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.);

(7) arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.);

(8) cicloalquil-alquilo (por ejemplo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, etc.); y similares. Los ejemplos de los sustituyentes del anteriormente descrito (1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) alqueno, (4) cicloalqueno, (5) alquino, (6) aralquilo, (7) arilo y (8) cicloalquil-alquilo incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, e imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); alquilen C<sub>1-4</sub>-dioxo (por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, etc.); sulfonamida que puede estar sustituida [por ejemplo, un grupo formado uniendo un amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.) a -SO<sub>2</sub>-, y similares]; formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); grupo heterocíclico que puede estar sustituido; y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que puede estar sustituido" y del grupo heterocíclico que puede estar sustituido representado por R<sup>0</sup> incluyen un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico aromático o de un anillo heterocíclico no aromático.

El anillo heterocíclico aromático incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridiazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, etc.; y el anillo heterocíclico no aromático incluye, por ejemplo, un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno a dos tipos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxolano, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, etc.; un anillo heterocíclico no aromático en el cual la totalidad o parte de sus enlaces están saturados; y similares (preferiblemente, un anillo heterocíclico aromático tal como pirazol, tiazol, oxazol, tetrazol, etc.).

Los ejemplos del "hidroxilo que puede estar sustituido", "tiol que puede estar sustituido", "amino que puede estar sustituido", "carboxilo que puede estar esterificado" y "grupo acilo que puede estar sustituido" representados por R<sup>0</sup> incluyen los mismos "hidroxilo que puede estar sustituido", "tiol que puede estar sustituido", "amino que puede estar sustituido", "carboxilo que puede estar esterificado" y "acilo que puede estar sustituido" como sustituyentes del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup>. Los ejemplos del "carboxilo que puede estar amidado" incluyen un grupo formado uniendo el "grupo amino que puede estar sustituido" y similares a un grupo carbonilo, y preferiblemente carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, etc.

El imino que puede estar sustituido con formilo, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, arilmetilo que puede estar sustituido o un grupo metilo heterocíclico que puede estar sustituido representados por Y<sup>a</sup> son los mismos grupos correspondientes a los ejemplificados con respecto al (R<sup>0</sup>)- de Y. Entre ellos, se prefieren aquellos en los que R<sup>0</sup> es 1) alquilo C<sub>1-6</sub>, 2) alqueno C<sub>2-6</sub>, 3) arilo C<sub>6-10</sub>, 4) aril C<sub>6-10</sub>-metilo, 5) grupo heterocíclico y 6) grupo metilo heterocíclico (los anteriores 1) y 2) pueden estar sustituidos con halógeno o hidroxilo, y los anteriores 3), 4), 5) y 6) pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>



que puede estar sustituido con halógeno o hidroxilo).

El número de sustituyentes del anillo B puede ser 1 a 7, preferiblemente 1 a 2, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar presentes en cualquier posición posible del anillo (lo que incluye E<sub>3</sub> y E<sub>4</sub>), pero preferiblemente la posición E<sub>3</sub> del anillo está sin sustituir.

En la fórmula [I] anterior, preferiblemente, E<sub>3</sub> y E<sub>4</sub> son átomos de carbono que pueden estar sustituidos (preferiblemente átomos de carbono sin sustituir), respectivamente, y b es un enlace doble.

En la fórmula [I] anterior, los ejemplos del "grupo cíclico bivalente" representados por Z<sup>1</sup> incluyen el mismo grupo que los del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo de anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup>, o un grupo formado sustrayendo dos átomos de hidrógeno de un anillo fusionado heterocíclico aromático tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc. Entre ellos, se prefiere el grupo cíclico bivalente formado sustrayendo dos átomos de hidrógeno de benceno, furano, tiofeno, piridina, piridazina, pirimidina, benzimidazol, ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, etc.

El "grupo cíclico bivalente" representado por Z<sup>1</sup> puede tener el mismo sustituyente que el del "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido" representado por R<sup>1</sup>. Entre ellos, los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etc.), alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), y similares. El grupo cíclico bivalente representado por Z<sup>1</sup> preferiblemente no tiene ningún sustituyente distinto de X<sup>2</sup> y Z<sup>2</sup>, y cuando Z<sup>1</sup> es un grupo de anillo de 6 miembros bivalente, (preferiblemente fenileno), Z<sup>2</sup> está localizado preferiblemente en la posición para respecto de X<sup>2</sup>. Además, Z<sup>1</sup> es preferiblemente fenileno que puede estar sustituido con 1) halógeno, 2) alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con halógeno o 3) alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con halógeno, en particular, fenileno que puede estar sustituido con metilo o trifluorometilo.

En la fórmula [I] anterior, el grupo bivalente representado por Z<sup>2</sup> puede estar representado por la fórmula -Z<sup>2a</sup>-W<sup>1</sup>-Z<sup>2b</sup>- (en la que Z<sup>2a</sup> y X<sup>2b</sup> son, respectivamente, O, S(O)<sub>m</sub> (en la que m es un número entero 0, 1 ó 2), un grupo imino que puede estar sustituido (-N(R<sub>a</sub>)-), o un enlace, y W<sup>1</sup> es alquileno que puede estar sustituido, un grupo alquileno que puede estar sustituido, o un enlace). Cuando Z<sup>1</sup> es un anillo de benceno, Z<sup>2</sup> puede estar presente en cualquier posición del anillo de benceno, pero preferiblemente en la posición para.

Los ejemplos del sustituyente R<sup>a</sup> del grupo imino que puede estar sustituido representados por Z<sup>2a</sup> o Z<sup>2b</sup> incluyen átomos de hidrógeno; alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.); hidroxil alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, etc.); alquilo C<sub>1-6</sub> halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, etc.); ciano alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, cianoetilo, cianopropilo, etc.); carboxil alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar esterificado o amidado; formilo; alcanilo inferior (C<sub>2-5</sub>) (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); alquil inferior (C<sub>1-5</sub>)-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.); y similares.

Los ejemplos de alquileno del "alquileno que puede estar sustituido" representado por W<sup>1</sup> incluyen una cadena de alquileno de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>k1</sub>- (en la que k1 es un número entero de 1 a 4), y similares.

Los ejemplos de alquileno del "alquilenileno que puede estar sustituido" representado por W<sup>1</sup> incluyen el alquileno de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>k2</sub>-(CH=CH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k3</sub>- (en la que k2 y k3 son iguales o diferentes, y cada uno es un entero 0, 1 ó 2, pero la suma de k2 y k3 es 2 o menos).

El alquileno y alquilenileno representados por W<sup>1</sup> pueden tener sustituyente(s) en cualquier posición posible (preferiblemente en los átomos de carbono), y el sustituyente puede estar en cualquier grupo con tal de que el grupo pueda unir la cadena de alquileno o alquilenileno que constituye el resto de cadena lineal, y los ejemplos adecuados de los mismos incluyen alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>) (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.); cicloalquilo inferior (C<sub>3-7</sub>) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); formilo; alcanilo inferior (C<sub>2-7</sub>) (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); fosfono que puede estar esterificado; carboxilo que puede estar esterificado o amidado; hidroxil; oxo; hidroxilimino; alcoxiimino inferior (C<sub>1-6</sub>) que puede estar sustituido; y similares. Preferiblemente, es alquilo inferior de 1 a 6 carbonos (preferiblemente, alquilo C<sub>1-3</sub>), hidroxil, oxo, hidroxilimino, alcoxiimino inferior (C<sub>1-6</sub>) que puede estar sustituido con un grupo polar tal como hidroxil, ciano, carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, grupos carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.), y similares.

El fosfono que puede estar esterificado es, por ejemplo, un grupo de la fórmula P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>) [en la que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son respectivamente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 carbonos, o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, y R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se pueden unir entre sí para formar un anillo de 5 a 7 miembros].

En la fórmula anterior, el alquilo de 1 a 6 carbonos representado por  $R^9$  o  $R^{10}$  puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc., y los ejemplos adecuados del cicloalquilo de 3 a 7 carbonos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.  $R^9$  y  $R^{10}$  son preferiblemente un alquilo inferior de cadena lineal de 1 a 6 carbonos, más preferiblemente alquilo inferior de 1 a 3 carbonos.  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente son iguales. Cuando  $R^9$  y  $R^{10}$  forman un anillo de 5 a 7 miembros uniéndose entre sí,  $R^9$  y  $R^{10}$  forman un grupo alqueno  $C_{2-4}$  de cadena lineal de fórmula  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ , o  $-(CH_2)_4-$ . La cadena puede tener sustituyente(s) adecuado(s), y los ejemplos adecuados del sustituyente incluyen hidroxilo, halógeno, etc.

Los ejemplos del éster de carboxilo que puede estar esterificado son los que se forman uniendo carboxilo a alquilo de 1 a 6 carbonos o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etc.

Los ejemplos de la amida de carboxilo que pueden estar amidados incluyen los que se forman uniendo carboxilo a alquilamino de 1 a 6 carbonos, cicloalquilamino de 3 a 7 carbonos o amina cíclica de 5 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, etc.) tales como grupos carbamoilo, mono alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo, di alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo, ciclopentilaminocarbamoilo, ciclohexilaminocarbamoilo, pirrolidinocarbamoilo, piperidinocarbamoilo, morfolinocarbamoilo, tiomorfolinocarbamoilo, etc.

En una realización preferida de  $Z^2$ , uno de  $Z^{2a}$  y  $Z^{2b}$  es O,  $S(O)_m$  (m es un número entero 0, 1 ó 2), o  $-N(R^a)-$  (en el que  $R^a$  es hidrógeno o alquilo inferior  $C_{1-4}$  que puede estar sustituido), el otro es un enlace, y W es  $-(CH_2)_p-$  (en el que p es un número entero de 1 a 3), o  $Z^2$  es un grupo bivalente de la fórmula  $-CH(OH)-$ . Más preferiblemente,  $Z^2$  es un grupo bivalente en el que uno de  $Z^{2a}$  y  $Z^{2b}$  es O, o  $S(O)_m$  (m es un número entero 0, 1 ó 2) o  $-N(R^a)-$  ( $R^a$  es un hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar sustituido), y el otro es un enlace, y W es  $-(CH_2)_p-$  (en el que p es un número entero de 1 a 3) o  $Z^2$  es un grupo bivalente de la fórmula  $-CH(OH)-$ . Además, un  $Z^2$  particularmente preferido es  $-CH_2-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-S(O)_m-CH_2-$  (en el que m es 0, 1 ó 2), y el más preferido es  $-S(O)_m-CH_2-$ . En particular, lo más preferiblemente,  $Z^2$  es un grupo  $-SOCH_2-$  cuando  $Z^{2a}$  está unido a  $Z^1$ .

$Z^{2a}$  es un enlace, S, SO o  $SO_2$ , y se prefiere SO. En este caso, la configuración de SO es preferiblemente (S).

En la fórmula [I] anterior, los ejemplos del "amino que puede estar sustituido, o que se puede convertir en amonio cuaternario u óxido" representado por  $R^2$  incluyen un amino que puede tener 1 a 2 sustituyentes, amino que tiene tres sustituyentes cuyo átomo de nitrógeno se convierte en amonio cuaternario, y similares.

Cuando el grupo amino tiene dos o más sustituyentes en su átomo de nitrógeno, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y cuando el átomo de nitrógeno tiene 3 sustituyentes, el grupo amonio puede ser de cualquier tipo de las fórmulas siguientes,  $-N^+R^pR^qR^r$ ,  $-N^+R^pR^qR^r$ , y  $-N^+R^pR^qR^r$  (en las que  $R^p$ ,  $R^q$ , y  $R^r$  son diferentes, y cada uno es hidrógeno o sustituyentes). Los ejemplos de un contraión del grupo amino que se convierte en amonio cuaternario incluyen, además de un anión halógeno (por ejemplo,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ , etc.), aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; aniones derivados de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato; y aniones derivados de aminoácidos tales como aspartato, glutamato, etc., y preferiblemente  $Cl^-$ ,  $Br^-$ , y  $I^-$ .

Los ejemplos del sustituyente de dicho grupo amino incluyen:

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alquilo  $C_{1-10}$  tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior ( $C_{1-6}$ ), y similares); y

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-8}$  tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc., y similares);

(2-1) el cicloalquilo puede contener un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre, oxígeno y nitrógeno, por lo que se forma un anillo heterocíclico tal como oxirano, tiolano, aziridina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopirano-1-óxido, piperidina, etc., (preferiblemente, un anillo de 6 miembros tal como tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina, etc.), en el que el heteroátomo puede estar presente en la posición 3 ó 4 (preferiblemente en la posición 4) respecto del grupo amino;

(2-2) el cicloalquilo puede estar fusionado a un anillo de benceno, por lo que se forma un grupo de anillos fusionados, tal como indano (por ejemplo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, etc.), tetrahidronaftaleno (por ejemplo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo, etc.), (y preferiblemente fusionado para formar un grupo indano, etc.);

(2-3) además, el cicloalquilo puede estar entrecruzado por medio de un grupo de cadena lineal de 1 a 2 carbonos,

por lo que se forma un grupo hidrocarburo cíclico entrecruzado tal como biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, etc., (preferiblemente ciclohexilo entrecruzado por medio de un grupo de cadena lineal de 1 a 2 carbonos, más preferiblemente, biciclo[2.2.1]heptilo, etc.);

5 (3) alquenilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alquenilo inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(4) cicloalquenilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquenilo de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

10 (5) aralquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenil alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), y similares);

15 (6) formilo o acilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alcanilo de 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquilsulfonilo de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), alcóxicarbonilo de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), aralquilo de 7 a 10 carbonos (por ejemplo, bencilóxicarbonilo, etc.), y similares);

20 (7) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.);

(8) grupo heterocíclico que puede estar sustituido (por ejemplo, un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, etc., un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo aromático heterocíclico de anillos fusionados tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, ditiolano, oxatolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, etc.; y similares; preferiblemente, un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros, más preferiblemente, grupos que se forman sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo tal como tetrahidrofurano, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, etc.); y similares. Los sustituyentes del grupo amino pueden estar unidos entre sí para formar un amino cíclico de 5 a 7 miembros tal como piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, etc.

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alquenilo que puede estar sustituido, (4) cicloalquenilo que puede estar sustituido, (5) aralquilo que puede estar sustituido, (6) acilo que puede estar sustituido, (7) arilo que puede estar sustituido, y (8) grupo heterocíclico que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar halogenado; alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar sustituido con un grupo polar tal como hidroxilo, ciano, carboxilo que puede estar esterificado o amidado, etc. (por ejemplo, hidroxilo alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano alquilo C<sub>1-4</sub>, carboxilo alquilo C<sub>1-4</sub>, alcóxi C<sub>1-4</sub>-carbonil alquilo C<sub>1-4</sub>, carbamoilo alquilo C<sub>1-4</sub>, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo alquilo C<sub>1-4</sub>, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo alquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinocarbonil alquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinocarbonil alquilo C<sub>1-4</sub>, morfolinocarbonil alquilo C<sub>1-4</sub>, tiomorfolinocarbonil alquilo C<sub>1-4</sub>, etc.); alcóxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); alquilen C<sub>1-4</sub>-dioxo (por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, etc.); formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); fenil-alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; ciano; nitro; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alcóxi inferior (C<sub>1-4</sub>)-carbonilo; aralquilo inferior (C<sub>7-10</sub>)-carbonilo; oxo; y similares (preferiblemente, halógeno, alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar halogenado, alcóxi inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar halogenado, fenil-alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, ciano, hidroxilo, etc.). El número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

En la fórmula [I] anterior, el "amino que puede estar sustituido o que se puede convertir en amonio cuaternario u óxido" representado por R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo amino que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(1) alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>) de cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

65 (2) cicloalquilo C<sub>5-8</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar halogenado, y fenil-alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), que puede contener un heteroátomo seleccionado del grupo

que consiste en azufre, oxígeno y nitrógeno, que puede estar fusionado a un anillo de benceno y que puede estar entrecruzado por medio de una cadena lineal de 1 a 2 carbonos (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidiniilo, indaniilo, tetrahidronaftaleniilo, biciclo[2.2.1]heptilo, etc.);

5 (3) fenil-alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede contener 1 a 3 grupos seleccionados del halógeno, alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado, y alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado;

(4) fenilo que puede contener 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado, y alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado; y

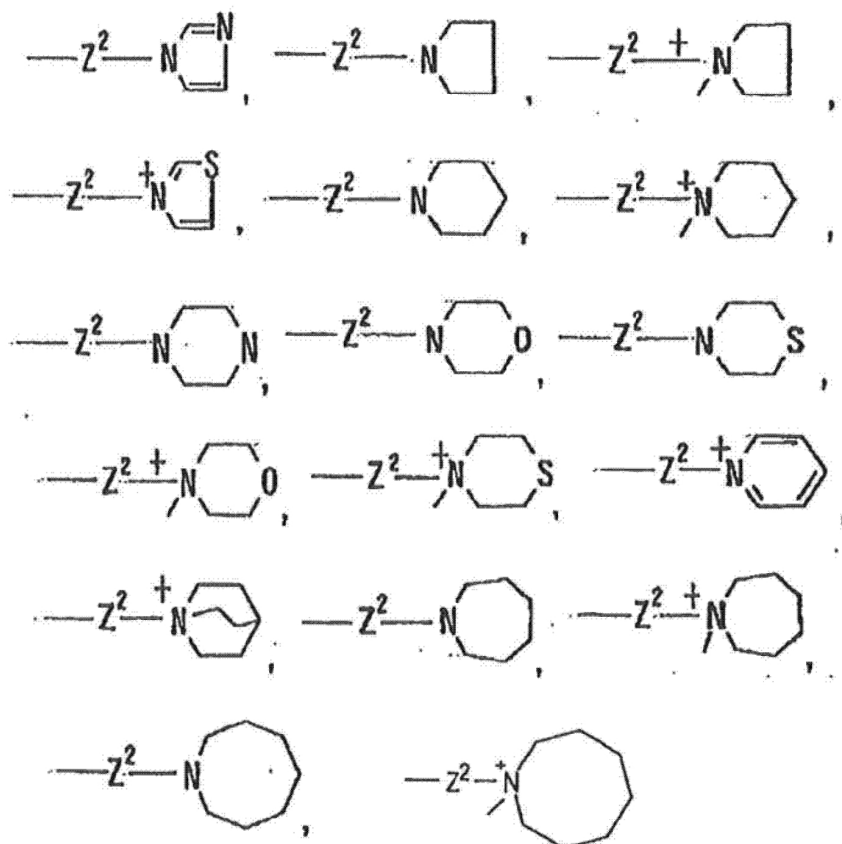
10 (5) grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede contener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado, grupo alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado, alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ )-alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ), fenil-alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ), ciano, e hidroxilo (por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, piridina, etc.).

15 En la fórmula [I] anterior, los ejemplos del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener un átomo de azufre o un átomo de oxígeno como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido" representado por  $R^2$  incluye un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, etc.; anillo heterocíclico aromático fusionado tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; anillo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y adicionalmente 1 a 3 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, azacicloheptano, azaciclooctano (azocano), etc.; y similares, y estos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno entrecruzado por medio de una cadena lineal de 1 a 2 carbonos, tal como azabiciclo[2.2.1]heptano, azabiciclo[2.2.2]octano (quinuclidina), etc. (preferiblemente piperidina entrecruzada por medio de una cadena lineal de 1 a 2 carbonos, etc.).

20 Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico que contiene nitrógeno anteriormente descrito incluyen piridina, piridazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azabiciclo[2.2.2]octano, etc. (preferiblemente, piridina, imidazol, triazol, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina, morfolina).

35 El átomo de nitrógeno del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" se puede convertir en amonio cuaternario u oxidar. Cuando el "átomo de nitrógeno" del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" se convierte en amonio cuaternario, el contraión puede ser, además de un anión de halógeno (por ejemplo,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ , etc.); un anión derivado de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; un anión derivado de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.; y un anión de aminoácidos tales como aspartato, glutamato, etc.; y preferiblemente  $Cl^-$ ,  $Br^-$ , y  $I^-$ .

45 El grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar unido por medio de un átomo de carbono o de nitrógeno al grupo bivalente representado por  $Z^2$ , y puede estar unido por medio de un átomo de carbono constituyente del anillo, tal como 2-piridilo, 3-piridilo, 2-piperidilo, etc., o por medio de un átomo de nitrógeno constituyente del anillo tal como se representa mediante la fórmula:



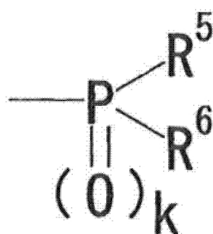
Los ejemplos del sustituyente del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido; alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido; fenilo que puede estar sustituido; mono- o di-fenil-alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido; cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido; ciano; nitro; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tio, alquil  $C_{1-4}$ -tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, mono-alquil  $C_{1-4}$ -amino, di-alquil  $C_{1-4}$ -amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, carbamoilo, mono-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, di-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoilo, etc.); alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ )-carbonilo; formilo; alcanilo inferior ( $C_{2-4}$ ); alquil inferior ( $C_{1-4}$ )-sulfonilo; grupo heterocíclico que puede estar sustituido (por ejemplo, anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tales como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridiazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, etc.); un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno para formar un anillo heterocíclico aromático fusionado que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, etc.; un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos de uno o dos tipos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tetrahidropirano, tetrahidropirano, etc.; y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3. El átomo de nitrógeno en los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno puede estar oxidado.

Los ejemplos del sustituyente del "alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido", el "alcoxi inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido", el "fenilo que puede estar sustituido", el "mono- o di-alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido", el "cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido", y el "grupo heterocíclico que puede estar sustituido", todos los cuales son los sustituyentes del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno", incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar halogenado; alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ) que puede estar sustituido con un grupo polar tal como hidroxilo, ciano, carboxilo que puede estar esterificado o amidado, etc. (por ejemplo, hidroxilo alquilo  $C_{1-4}$ , ciano alquilo  $C_{1-4}$ , carboxilo alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonil alquilo  $C_{1-4}$ , carbamoil alquilo  $C_{1-4}$ , mono-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoil alquilo  $C_{1-4}$ , di-alquil  $C_{1-4}$ -carbamoil alquilo  $C_{1-4}$ , pirrolidinocarbonil alquilo  $C_{1-4}$ , piperidinocarbonil alquilo  $C_{1-4}$ , morfolinocarbonil alquilo  $C_{1-4}$ , tiomorfolinocarbonil alquilo  $C_{1-4}$ , etc.); cicloalquilo inferior ( $C_{3-10}$ ); cicloalqueno inferior ( $C_{3-10}$ ); alcoxi  $C_{1-4}$  que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); formilo; alcanilo  $C_{2-4}$  (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil  $C_{1-4}$ -sul-

fonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.); ciano; nitro; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>)-carbonilo; y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

En la fórmula [I] anterior, los ejemplos del sustituyente del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" del "grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno del anillo heterocíclico que puede estar sustituido, que puede contener átomos de azufre u oxígeno adicionales como átomos constituyentes del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio u óxido" incluyen (1) halógeno, (2) ciano, (3) hidroxilo, (4) carboxilo, (5) carbamoilo, (6) alquil inferior (C<sub>1-4</sub>)-carbonilo, (7) alquil inferior (C<sub>1-4</sub>)-carbamoilo o amino cíclico de 5 a 6 miembros (p.ej., piperidino, morfolino, etc.)-carbonilo, (8) alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>), o carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (9) alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar sustituido con halógeno, hidroxilo, o alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>), (10) fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>) o alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxo, (11) monofenil- o difenil-alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>) que puede estar sustituido con halógeno, alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), hidroxilo, alcoxi inferior (C<sub>1-4</sub>) o alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxo, (12) un grupo formado sustrayendo un átomo de hidrógeno para formar un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, piridina, etc., y similares.

En el grupo representado mediante la fórmula siguiente:



en la que k es un número entero 0 ó 1; cuando k es 0, el átomo de fósforo puede formar una sal de fosfonio; y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, respectivamente, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, un grupo hidroxilo que puede estar sustituido, o un grupo amino que puede estar sustituido (preferiblemente, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido o un grupo amino que puede estar sustituido, más preferiblemente, un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden estar unidos entre sí para formar un anillo junto con el átomo de fósforo adyacente) de R<sup>2</sup> en la fórmula [I] anterior, los ejemplos del "grupo hidrocarburo que puede estar sustituido" representado por R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen:

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-10</sub> tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>), y similares);

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo etc.);

(3) alquenilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquenilo de 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alquenilo inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(4) cicloalquenilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquenilo de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

(5) alquinilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alquinilo de 2 a 10 carbonos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, etc., preferiblemente alquinilo inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(6) aralquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), y similares);

(7) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alquenilo que puede estar sustituido, (4) cicloalquenilo que puede estar sustituido, (5) alquinilo que puede estar sustituido, (6) aralquilo que puede estar sustituido, y (7) arilo que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido

(por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Los ejemplos del "grupo hidroxilo que puede estar sustituido" representado por R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen hidroxilo que tiene un sustituyente seleccionado de:

(1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>), y similares);

(2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.);

(3) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alqueno de 2 a 10 carbonos tales como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>), y similares);

(4) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);

(5) aralquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenil alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.);

(6) formilo o acilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alcanilo de 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), y alquilsulfonilo de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares);

(7) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alqueno que puede estar sustituido, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido, (5) aralquilo que puede estar sustituido, (6) acilo que puede estar sustituido, y (7) arilo que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

En la fórmula anterior, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se pueden unir entre sí para formar un anillo junto con el átomo de fósforo adyacente (preferiblemente, un anillo de 5 a 7 miembros). Tal grupo cíclico puede estar sustituido, y los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

En la fórmula [I] anterior, cuando el átomo de fósforo forma una sal de fosfonio, los ejemplos del contraión incluyen un anión de halógeno (por ejemplo, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, etc.); así como aniones de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; aniones de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.; aniones de aminoácidos tales como aspartato, glutamato, etc.; y similares, y preferiblemente Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, etc.

Los ejemplos de amino que puede estar sustituido representado por R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> incluyen amino que tiene 1 ó 2 sustituyentes

yentes seleccionados de:

- 5 (1) alquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1-10</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc., preferiblemente alquilo inferior (C<sub>1-6</sub>), y similares);
- (2) cicloalquilo que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo etc.);
- 10 (3) alqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos alqueno de 2 a 10 carbonos tales como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferiblemente alqueno inferior (C<sub>2-6</sub>) y similares);
- (4) cicloalqueno que puede estar sustituido (por ejemplo, grupos cicloalqueno de 3 a 7 carbonos tales como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.);
- 15 (5) formilo o acilo que puede estar sustituido (por ejemplo, alcanilo de 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), y alquilsulfonilo de 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similares);
- 20 (6) arilo que puede estar sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.); y similares.

Los ejemplos del sustituyente del anteriormente descrito (1) alquilo que puede estar sustituido, (2) cicloalquilo que puede estar sustituido, (3) alqueno que puede estar sustituido, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido, (5) acilo que puede estar sustituido, y (6) arilo que puede estar sustituido incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); nitro; ciano; hidroxilo; tiol que puede estar sustituido (por ejemplo, tiol, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, etc.); amino que puede estar sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.); carboxilo que puede estar esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carbamoilo, mono-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamoilo, etc.); alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, etc.); alcoxi C<sub>1-4</sub> que puede estar halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.); formilo; alcanilo C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); grupos alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.); y similares, y el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

El sustituyente del "amidino que puede estar sustituido" y del "guanidino que puede estar sustituido" representado por R<sup>2</sup> puede ser el mismo sustituyente que el del "grupo amino que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido" representado por R<sup>2</sup> anteriormente.

R<sup>2</sup> es preferiblemente (1) amino que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se convierte en amonio cuaternario u óxido; (2) grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener átomos de azufre u oxígeno adicionales como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido; (3) amidino que puede estar sustituido; o (4) guanidino que puede estar sustituido; y más preferiblemente amino que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se convierte en amonio cuaternario; y grupos de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que pueden contener átomos de azufre u oxígeno adicionales como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en óxido. En particular, se prefiere un amino que puede estar sustituido, anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener átomos de azufre u oxígeno adicionales como átomo constituyente del anillo, etc.

R<sup>2</sup> es aún más preferiblemente un grupo de fórmula -NRR" o -N<sup>+</sup>RR'R" (en las que, R, R' y R" son, respectivamente, un grupo hidrocarburo alifático (un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o un grupo hidrocarburo alifático cíclico) o un grupo de anillo heterocíclico alicíclico (no aromático) que puede estar sustituido), o un grupo de anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno que puede estar sustituido y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en óxido.

El "grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido" y "el grupo de anillo heterocíclico alicíclico que puede estar sustituido" representados por R, R' y R" en la fórmula anterior puede ser el mismo "grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, etc., todos los cuales pueden estar sustituidos)" y "grupos de anillo heterocíclico alicíclico que pueden estar sustituidos (por ejemplo, anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido, etc.)" que los ejemplificados con respecto al sustituyente del "amino que puede estar sustituido" representado por R<sup>2</sup>.

Entre ellos, cada R y R' es preferiblemente un grupo hidrocarburo de cadena lineal que puede estar sustituido (por ejemplo, alquilo y alqueno, los cuales pueden estar sustituidos, etc.), más preferiblemente alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, y lo más preferiblemente metilo que puede estar sustituido.

R" es preferiblemente un grupo hidrocarburo alicíclico que puede estar sustituido (preferiblemente, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>



que puede estar sustituido, más preferiblemente ciclohexilo que puede estar sustituido), o un grupo de anillo heterocíclico alicíclico que puede estar sustituido (preferiblemente, un grupo heterocíclico alicíclico saturado (preferiblemente, un anillo de 6 miembros) que puede estar sustituido; más preferiblemente, tetrahidropiranilo que puede estar sustituido, o tetrahidropiranilo que puede estar sustituido, o piperidilo que puede estar sustituido; y lo más preferiblemente tetrahidropiranilo que puede estar sustituido).

El "grupo de anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" del "grupo de anillo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno que puede estar sustituido o cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en óxido" representado por  $R^2$  es preferiblemente piridina, imidazol, triazol, o imidazopiridina, y, en particular, se prefiere imidazol y triazol.

Los ejemplos de "un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido, que puede contener un átomo de azufre u oxígeno como átomo constituyente del anillo, y cuyo átomo de nitrógeno se puede convertir en amonio cuaternario u óxido", etc. representado por  $R^2$  y  $R^{2'}$  incluye los mismos grupos correspondientes a los ejemplificados con respecto al  $R^2$  anterior.

Los ejemplos de "un grupo hidrocarburo que puede estar sustituido", "un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido", etc. del sustituyente representado por  $R^4$  del grupo imino representado por Y y el sustituyente del grupo imino representado por Y' incluyen los mismos grupos correspondientes a los ejemplificados con respecto al  $R^0$  anterior.

Los ejemplos de "una cadena de alquileo que puede estar sustituida representada por  $W^2$  incluyen los mismos grupos correspondientes a los ejemplificados con respecto al  $W^1$  anterior.

Una sal del compuesto de la presente invención es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen las sales con bases inorgánicas, las sales con bases orgánicas, las sales con ácidos inorgánicos, las sales con ácidos orgánicos, las sales con aminoácidos básicos o ácidos; y similares. Los ejemplos adecuados de la sal con una base inorgánica incluyen las sales de metales alcalinos tales como la sal de sodio, sal de potasio, etc.; las sales de metales alcalinotérreos tales como la sal de calcio, sal de magnesio, etc.; sal de aluminio; sal de amonio; etc. Los ejemplos adecuados de la sal con una base orgánica incluyen las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, etc. Los ejemplos adecuados de la sal con un ácido inorgánico incluyen las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ejemplos adecuados de la sal con un ácido orgánico incluyen las sales tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, malato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, etc. Los ejemplos adecuados de la sal con un aminoácido básico incluyen las sales con arginina, lisina, y ornitina. Los ejemplos adecuados de las sales con aminoácidos ácidos incluyen las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc. El compuesto de la presente invención puede o no ser un hidrato. Cuando el compuesto de la presente invención está presente en forma de una mezcla de isómeros configuracionales, diastereómeros, o confórmeros, el compuesto se puede aislar mediante métodos de separación y purificación conocidos en la técnica. Cuando el compuesto está presente en forma de una mezcla racémica, cada isómero (S) y (R) se puede aislar mediante medios habituales para la resolución óptica.

Además, el compuesto de la presente invención se puede marcar mediante isótopos (por ejemplo,  $^3H$ ,  $^{14}C$ ,  $^{35}S$ ,  $^{125}I$ , etc.).

A continuación en la presente memoria, se explicará un procedimiento para la producción del compuesto de la presente invención o de una sal del mismo.

El compuesto de la presente invención o la sal del mismo se puede producir mediante un procedimiento conocido per se. Por ejemplo, se puede producir mediante los siguientes procedimientos. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo se pueden producir mediante el procedimiento descrito en el documento JP 8-73476 A o mediante una modificación del mismo.

Los compuestos que se usarán en cada uno de los siguientes procedimientos pueden formar sales similares a las del compuesto de la presente invención, con tal de que la sal no interfiera con las reacciones.

Además, los grupos amino, carboxilo e hidroxilo que pueden estar presentes en los compuestos de partida usados en las siguientes reacciones se pueden proteger mediante grupos protectores que se usan habitualmente en la química de péptidos, y los grupos protectores se pueden eliminar tras las reacciones para obtener los compuestos deseados, si es necesario.

Los ejemplos del grupo protector del grupo amino incluyen alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo que puede estar sustituido (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.); formilo; fenilcarbonilo; alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.); feniloxicarbonilo (por ejemplo, benzoxicarbonilo, etc.); aralquilo  $C_{7-10}$ -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.); tritilo; ftaloilo; etc. Los ejemplos del sustituyente de los grupos protectores anteriores incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.); nitro; y similares, y el número de sustituyentes es de alrededor de 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector del grupo carboxilo incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), fenilo, tritilo, sililo, etc. Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.), formilo, nitro, y similares, y el número de los sustituyentes es de alrededor de 1 a 3.

Los ejemplos de los grupos protectores del grupo hidroxilo incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), fenilo, aralquilo C<sub>7-10</sub> (por ejemplo, bencilo, etc.), alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), formilo, feniloxycarbonilo, aralquilo C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.), piranilo, furanilo, sililo, etc. Los sustituyentes de estos grupos protectores incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, aralquilo C<sub>7-10</sub>, nitro, y similares, y el número de los sustituyentes es de alrededor de 1 a 4.

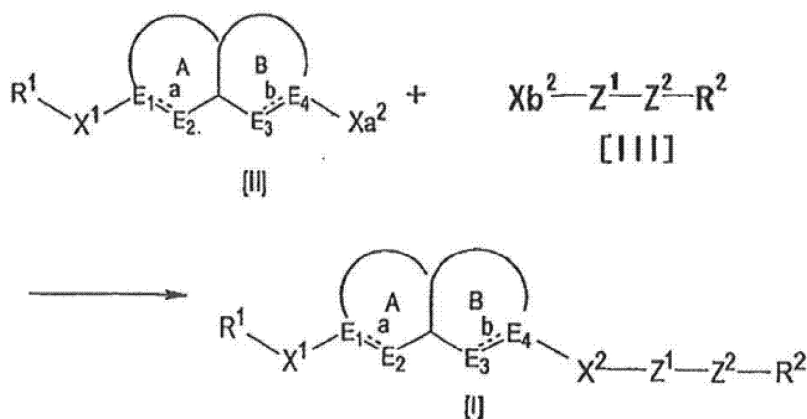
La protección y la desprotección de los grupos protectores se lleva a cabo según un método conocido per se o una modificación del mismo [por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Chemistry", (J. F. W. McOmie et al., Plenum Press)], y los métodos de desprotección incluyen, por ejemplo, los métodos mediante tratamiento con un ácido, una base, un agente reductor, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, etc.

En la siguiente descripción, a veces, los compuestos representados por las fórmulas [I], [I-1], [I-2], [I'], [I''], [I'''], [II], [II-1], [II'], [IIa'], [IIb'], [IIc'], [IId'], [IIe'], [IIf'] [III], [III-1], [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [X], [XI], [XII] y [XIII], lo que incluye su sales, se denominan simplemente compuesto [I], compuesto [I-1], compuesto [I-2], compuesto [I'], compuesto [I''], compuesto [I'''], compuesto [II], compuesto [II], compuesto [II-1], compuesto [II'], compuesto [IIa'], compuesto [IIb'], compuesto [IIc'], compuesto [IId'], compuesto [IIe'], compuesto [IIf'], compuesto [III], compuesto [III-1], compuesto [IV], compuesto [V], compuesto [VI], compuesto [VII], compuesto [VIII], compuesto [IX], compuesto [X], compuesto [XI], compuesto [XII] y compuesto [XIII], respectivamente.

A continuación, el método para producir el compuesto de la presente invención se describe por medio de la referencia a un método para producir el compuesto [I].

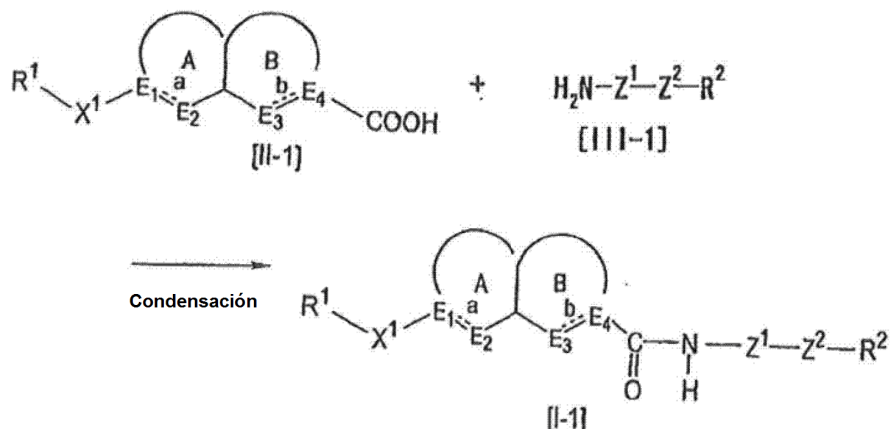
[Procedimiento A]

El compuesto [I] se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto [II] y un compuesto [III], según la siguiente reacción.



en la que X<sup>a2</sup> representa un grupo que reacciona con un sustituyente X<sup>b2</sup> del compuesto [III] para formar un grupo X<sup>2</sup> (por ejemplo, carboxilo, etc.), y X<sup>b2</sup> representa un grupo que reacciona con el sustituyente X<sup>a2</sup> del compuesto [II] para formar el grupo X<sup>2</sup> (por ejemplo, amino, etc.), y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

El siguiente esquema muestra el procedimiento anterior en el que X<sup>a2</sup> es carboxilo, X<sup>b2</sup> es amino, y X<sup>2</sup> es -CO-NH-.



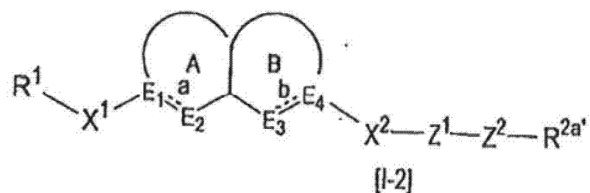
en las que cada símbolo es como se definió anteriormente.

5 En esta reacción, se hace reaccionar un derivado de ácido carboxílico [II-1] y un derivado de amina [III-1] para proporcionar el compuesto [I-1].

La condensación del compuesto [II-1] y del compuesto [III-1] se puede llevar a cabo mediante medios utilizados habitualmente en la síntesis de péptidos. Los medios para la síntesis de péptidos pueden ser cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en M. Bodansky y M. A. Ondetti Ed., Peptide Synthesis, Interscience, Nueva York, 1996; F. M. Finn y K. Hofmann, The Proteins, Vol. 2; H. Nenrath y R. L. Hill Ed., Academic Press Inc., Nueva York, 1976; y N. Izuo, Basics and Experiments in Organic Chemistry, Maruzen, 1985, que incluyen, por ejemplo, el método de azida, método de cloruro, método de anhídrido de ácido, método de anhídrido de ácido mixto, método DCC, método de éster activado, método mediante el uso del reactivo K de Woodward, método de carbonildiimidazol, método de oxidación/reducción, método de DCC/HONB, así como el método de WSC, y el método de fosfato de cianodietilo (DEPC). En otras palabras, los ejemplos de los derivados reactivos que se pueden usar incluyen los haluros de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc.); azidas de ácido; anhídridos de ácido; anhídridos de ácido mixtos (por ejemplo, anhídridos de ácido mixtos de carbonato de mono-alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, anhídridos de ácido mixtos entre un ácido libre y carbonato de monometilo, carbonato de monoetilo, carbonato de monoisopropilo, carbonato de monoisobutilo, carbonato de monoterbutilo, carbonato de monobencilo, carbonato de mono(p-nitrobencilo), o carbonato de monoalilo, etc.); anhídridos de ácido mixtos de ácido alifático  $C_{1-6}$  carboxílico (por ejemplo, anhídridos de ácido mixtos entre un ácido libre y ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cianoacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido piválico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acetoacético, etc.); anhídridos de ácido mixtos de ácido aromático  $C_{7-12}$  carboxílico (por ejemplo, anhídridos de ácido mixtos entre un ácido libre y ácido benzoico, ácido p-toluico, ácido p-clorobenzoico, etc.); anhídridos de ácido mixtos de ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, anhídridos de ácido mixtos entre un ácido libre y ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.); amidas activadas; ésteres activados (por ejemplo, éster de dietoxifosfato, éster de difenoxifosfato, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, etc.); y tioésteres activados (por ejemplo, éster de 2-piridiltiol, éster de 2-benzotiazoliltiol, etc.). La reacción de condensación se puede llevar a cabo en un disolvente. El disolvente puede estar deshidratado o hidratado. Los ejemplos adecuados del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, o una mezcla apropiada de los disolventes anteriores. La temperatura de la reacción es normalmente de alrededor de  $-20$  a alrededor de  $50$  °C, y preferiblemente de alrededor de  $-10$  a alrededor de  $30$  °C. La reacción se lleva a cabo normalmente durante alrededor de 1 a alrededor de 100 horas, preferiblemente alrededor de 2 a alrededor de 40 horas. El compuesto [I-1] así preparado se puede purificar de la mezcla de reacción mediante medios de aislamiento/purificación conocidos, que incluyen, por ejemplo, concentración, concentración a vacío, extracción con disolventes, cristalización, recristalización, resolubilización, cromatografía, etc.

[Procedimiento B]

40

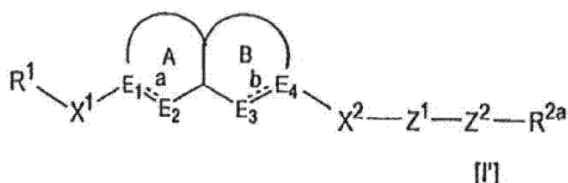


(1) Conversión a amonio

(2) Conversión a terciario

(3) Alquilación reductora,

o (4) Oxidación



(1) Cuando  $R^{2a'}$  del compuesto [I-2] es, por ejemplo, un grupo amino terciario, se puede preparar un compuesto de amonio cuaternario [I'] mediante una reacción del compuesto [I-2] y un haluro de alquilo o un haluro de aralquilo. En la presente memoria, los ejemplos del átomo de halógeno incluyen cloro, bromo, yodo, etc., y el haluro de alquilo (por ejemplo, haluros de alquilo inferior ( $C_{1-6}$ ), etc.), o el haluro de aralquilo (por ejemplo, haluros de alquilfenilo inferior ( $C_{1-4}$ ), etc.) se usa en exceso, alrededor de 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto [I-2]. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, etc., o en una mezcla de los disolventes anteriores. La temperatura de la reacción está en el intervalo de alrededor de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente alrededor de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y alrededor de  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de la reacción es de alrededor de 1 a alrededor de 100 horas, preferiblemente alrededor de 2 a alrededor de 40 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

(2) Cuando  $R^{2a'}$  del compuesto [I-2] es, por ejemplo, un grupo amino secundario, se puede preparar un compuesto de amonio terciario [I'] mediante una reacción del compuesto [I-2] y un haluro de alquilo o un haluro de aralquilo. En la presente memoria, los ejemplos del átomo de halógeno incluyen cloro, bromo, yodo, etc., y el haluro de alquilo o el haluro de aralquilo se usa en exceso, normalmente alrededor de 1 a 2 moles por mol de compuesto [I-2]. La reacción se puede llevar a cabo de manera más suave mediante la adición de alrededor de 1 a alrededor de 3 moles de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidruro de litio, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o similares, y mediante la adición además de yoduro sódico, yoduro potásico, o similares.

La reacción para formar el compuesto amonio terciario se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, o una mezcla de los disolventes anteriores.

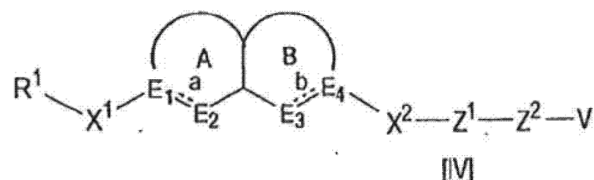
La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a alrededor de  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante alrededor de 1 a alrededor de 40 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón).

(3) Cuando  $R^{2a'}$  del compuesto [I-2] es, por ejemplo, un grupo amino secundario, se puede preparar un compuesto amonio terciario [I'] mediante una reacción del compuesto [I-2] y un compuesto de aldehído en presencia de un reactivo amino reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico. Las condiciones de la reacción para la alquilación reductora del grupo amino se cambian preferiblemente según el reactivo utilizado. Por ejemplo, cuando se usa triacetoxiborohidruro sódico, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano (THF), éter dietílico, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. Se usa alrededor de 1 a 2 moles del reactivo por 1 mol del compuesto [I-2]. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de alrededor de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a alrededor de  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante alrededor de 1 a alrededor de 40 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

(4) Cuando  $R^{2a'}$  del compuesto [I-2] es, por ejemplo, un residuo de sulfuro, o un grupo amino terciario, o  $Z^2$  es, por ejemplo, un residuo de sulfuro, el compuesto [I-2] se puede oxidar mediante un agente oxidante, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico, ácido p-nitroperbenzoico, monoperoxifitalato de magnesio, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, peryodato potásico, para proporcionar un compuesto [I'] que tiene un grupo sulfinilo, sulfonylo u óxido de amina. Las condiciones de reacción para la reacción de oxidación se cambian preferiblemente según el agente oxidante utilizado. Por ejemplo, cuando se usa ácido m-cloroperbenzoico, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, éter

dietílico, tetrahidrofurano, acetona, acetato de etilo, o una mezcla de los disolventes anteriores. El agente oxidante se usa en exceso, normalmente alrededor de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto [I-2]. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de alrededor de -78 °C a alrededor de 80 °C (preferiblemente -50 a 25 °C) durante alrededor de 1 a alrededor de 40 horas. Cuando Z<sup>2</sup> del compuesto [I-2] es, por ejemplo, un grupo sulfuro, el compuesto [I'-1] que tiene un grupo sulfínico ópticamente activo se puede preparar según los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, el método descrito en Ojima, I., ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2000, Wiley-VCH (Nueva York), o una modificación del mismo.

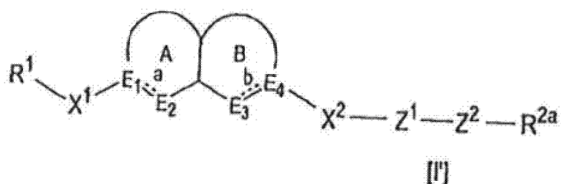
[Procedimiento C]



(1) Conversión a amonio

(2) Conversión a fosfonio

o (3) Sustitución



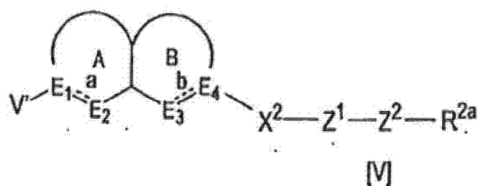
El grupo V del compuesto [IV] es un átomo de halógeno (cloro, bromo, yodo, etc.), o un grupo sulfoniloxi (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, etc.), y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

(1) Se puede preparar un derivado de amonio cuaternario del compuesto [I'] mediante una reacción del compuesto [IV] y una amina terciaria. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, clorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. La amina terciaria se usa en una cantidad de alrededor de 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto [IV]. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 10 °C a alrededor de 120 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 40 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

(2) Se puede preparar un derivado de amonio cuaternario del compuesto [I'] en una reacción del compuesto [IV] y una fosfina terciaria. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. La fosfina terciaria se usa en una cantidad de alrededor de 1 a 2 moles por 1 mol del compuesto [IV]. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 150 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 50 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

(3) Se puede preparar un compuesto [I'] que tiene un grupo amino secundario o terciario, o un grupo tiol en una reacción del compuesto [IV] y un compuesto de amina primaria o secundaria o un compuesto de tiol. El compuesto de amina primaria o secundaria o el compuesto de tiol se usa normalmente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto [IV]. La reacción se puede llevar a cabo más suavemente añadiendo alrededor de 1 a 3 moles de trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidruro de litio, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, o bicarbonato sódico como base, y añadiendo además yoduro sódico, yoduro potásico o similares. La reacción de sustitución se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de -10 °C a alrededor de 180 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 40 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

[Procedimiento D]



(1) Condensación con catalizador de Pd

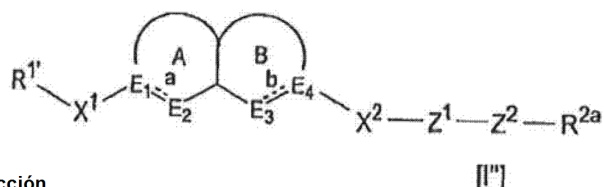
(Reacción de Suzuki, etc.)

(2) Eterificación (Reacción

de Mitsunobu, etc.), o

(3) Formación de vinilo (Reacción

de Wittig, etc.)



[Fórmula 38]

5 (1) El compuesto [V] (en el que X<sup>1</sup> es un enlace; y R<sup>1</sup> es un grupo de anillo aromático de 5 a 6 miembros) se puede preparar sometiendo al compuesto [IV] (en el que V' es un átomo de halógeno (bromo, yodo, etc.); o un grupo sulfoniloxi (trifluorometanosulfoniloxi, etc.); y los otros símbolos son como se describieron anteriormente), a la reacción de Suzuki (es decir, una reacción de condensación cruzada catalizada por un catalizador de paladio entre, por ejemplo, un borato de arilo, y un haluro de arilo o un ariloxitri fluorometanosulfonato). El haluro de arilo se usa en una cantidad de alrededor de 1 a 1,5 moles por 1 mol del compuesto [IV] para obtener el compuesto [V].

10 Además, el compuesto [V] que tiene un enlace acetileno (es decir, -C≡C-) como X<sup>1</sup> se puede preparar en una reacción de condensación cruzada entre el compuesto [IV] y un compuesto de arilacetileno en presencia, por ejemplo, de un catalizador de paladio (diclorobis-trifenilfosfina paladio, etc.), [K. S. Y. Lau et al., J. Org. Chem., 1981, 46, 2280; J. W. Tilley, S. Zawoisky et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 386]. El compuesto de arilacetileno se usa normalmente en una cantidad de alrededor de 1 a 2 moles por 1 mol del compuesto [IV] para obtener el compuesto [V].

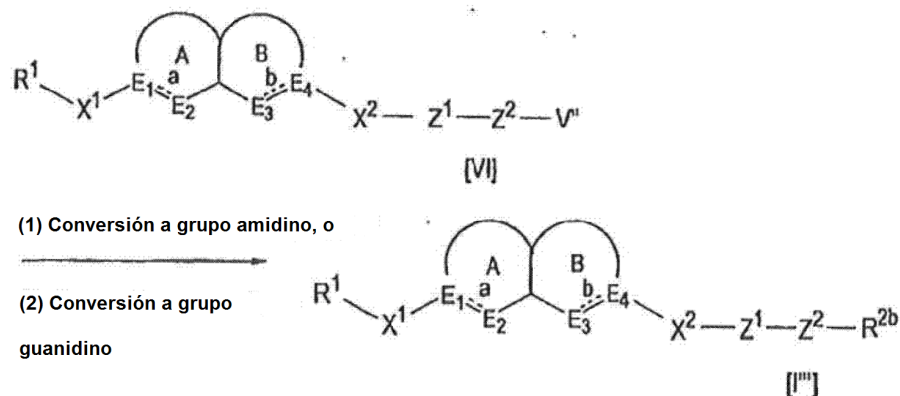
15 (2) El compuesto [V] que tiene un grupo éter se puede preparar sometiendo al compuesto [IV] (en el que V' es un grupo hidroxilo; y los otros símbolos son los mismos que se describieron anteriormente) a la reacción de Mitsunobu (es decir, una reacción de eterificación mediante el uso, por ejemplo, de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo; O. Mitsunobu et al., Synthesis, 1981, 1). El compuesto [V] se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de alcohol o fenol correspondiente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 moles por mol del compuesto [IV].

20 El compuesto [V] que tiene un grupo éter se puede preparar también mediante una reacción de eterificación del compuesto [IV] con un compuesto reactivo, por ejemplo haluro (cloruro, bromuro, yoduro, etc.), tosilato, mesilato, etc. El compuesto reactivo se usa normalmente en una cantidad de alrededor de 1 a 2 moles por 1 mol del compuesto [IV]. La reacción se puede llevar a cabo más suavemente añadiendo alrededor de 1 a 3 moles de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidruro de litio, hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, etc., y mediante la adición además de yoduro sódico o yoduro potásico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de -10 °C a 180 °C durante alrededor de 1 a 24 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

25 (3) El compuesto [V] que tiene un grupo vinilo se puede preparar sometiendo al compuesto [IV] (en el que V' es un grupo carbonilo, una sal de fosfonio o un grupo éster de fosfonato; y los otros símbolos son los mismos que se describieron anteriormente), por ejemplo, a la reacción de Wittig (A. Maercker, Org. React., 14, 270 (1965)), o a la reacción de Wittig-Horner-Emmons (J. Boutagy, R. Thomas, Chem. Rev., 74, 87 (1974)). Se usa el compuesto de carbonilo, sal de fosfonio o éster de fosfonato correspondiente en una cantidad de 1 a 1,5 moles por 1 mol de compuesto [IV].

[Procedimiento E]

45



(1) Primero, el compuesto [VI] (en el que V'' es un grupo ciano; y los otros símbolos son como se describieron anteriormente) se hace reaccionar con un alcohol inferior tal como metanol, etanol, propanol, etc., en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico para obtener un compuesto de imidato. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de una cantidad en exceso de dicho alcohol a una temperatura de alrededor de -10 °C a 50 °C durante alrededor de 1 hora a alrededor de 40 horas. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como éter dietílico, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o una mezcla de los disolventes anteriores.

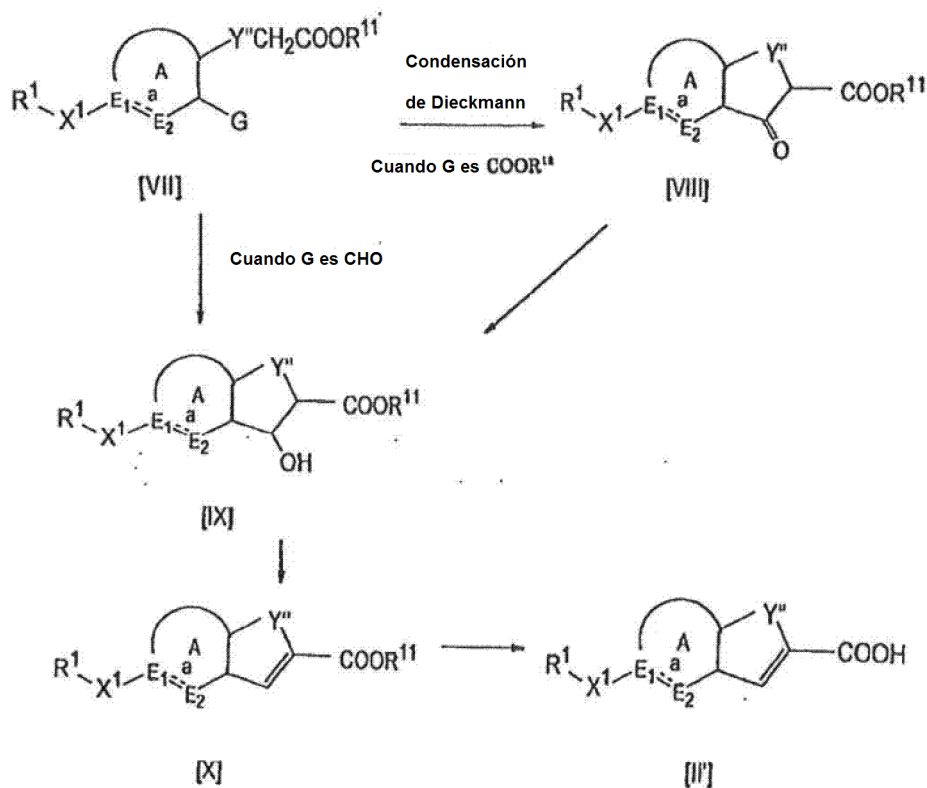
Posteriormente, el compuesto de imidato se somete a una reacción de sustitución con un compuesto de amina primaria o secundaria para proporcionar un compuesto de amidina [I''']. La amina primaria o secundaria se usa normalmente en una cantidad de alrededor de 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto de imidato. Se puede hacer que la reacción se desarrolle más suavemente mediante la adición de alrededor de 1 a 3 moles de trietilamina, piridina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, etc., como agente de desmineralización. La reacción de sustitución se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, o una mezcla de los disolventes anteriores. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C a 150 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 50 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

(2) Se puede preparar un compuesto de guanidina en una reacción de sustitución del compuesto [VI] (en el que V'' es amino; y los otros símbolos son como se describieron anteriormente) mediante un compuesto de S-alkil (por ejemplo, metil, etil, etc.)-isotiourea. El compuesto de S-alkil-isotiourea se usa normalmente en una cantidad de alrededor de 1 a 2 moles por 1 mol del compuesto [VI]. La reacción se puede llevar a cabo, si se desea, en presencia de alrededor de 1 a 3 moles de un agente de desmineralización tal como trietilamina, piridina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, etc., para favorecer que la reacción sea más suave. La reacción de sustitución se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), piridina, etc., o una mezcla de los disolventes anteriores. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C a 150 °C durante alrededor de 1 a alrededor de 50 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, etc.).

El compuesto [I] así preparado se puede aislar y purificar mediante medios de aislamiento y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a vacío, extracción con disolventes, cristalización, resolubilización, cromatografía, etc.

El compuesto [II-1] usado como material de partida se puede preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos (por ejemplo, los métodos descritos en la publicación de patente japonesa 8-73476; y en la publicación de patente japonesa 2001-058988) o una modificación de los mismos, por ejemplo, el método del esquema I, los métodos de los Ejemplos de Referencia descritos más adelante y los métodos modificados de los mismos.

Esquema de Reacción I



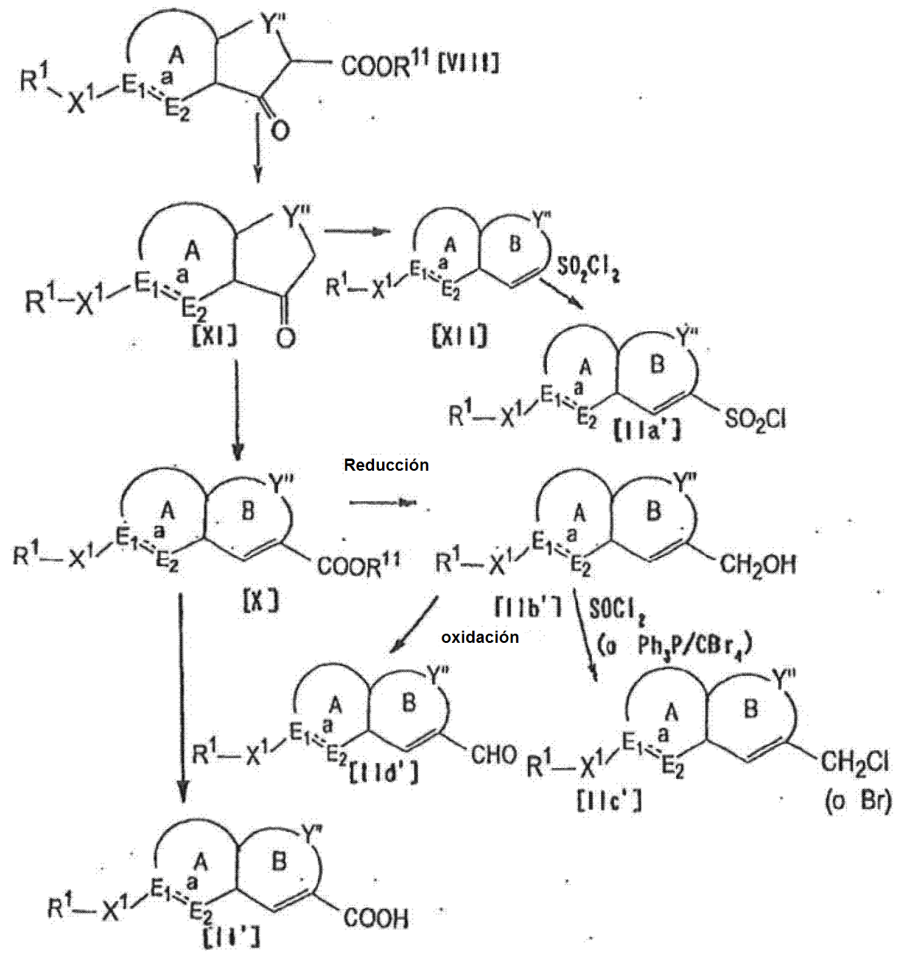
en las que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son alquilos  $C_{1-4}$ ;  $Y''$  es un grupo bivalente que no contiene enlaces insaturados que forma un anillo B de 8 a 10 miembros, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente.

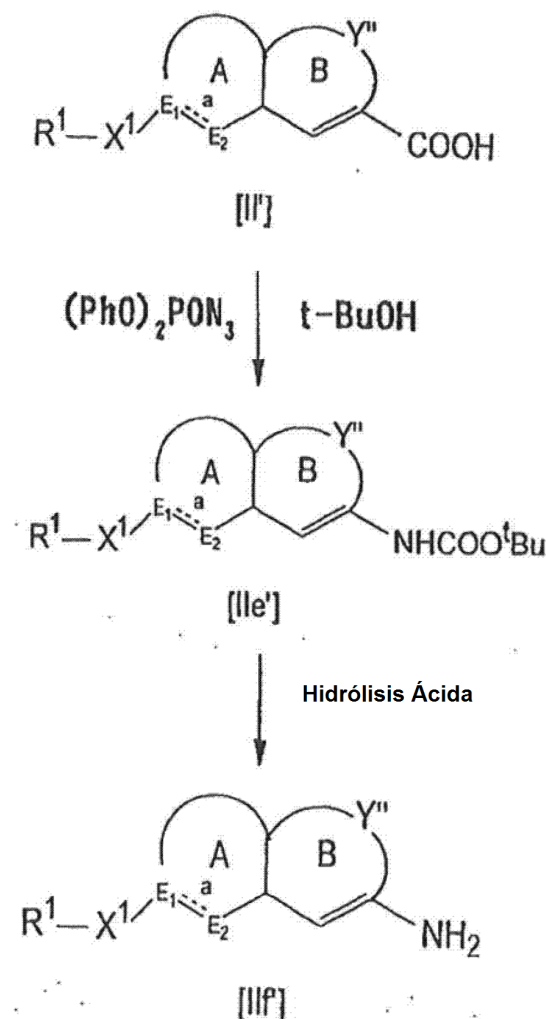
5 El compuesto [VIII] o el compuesto [IX] se pueden preparar sometiendo al compuesto [VII] a la reacción de condensación de Dieckmann (J. P. Schaefer y J. J. Bloomfield, Org. Reactions, 1967, 15, 1). El compuesto [VIII] se reduce en una reacción de reducción, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, borohidruro sódico, etc., para proporcionar el compuesto [IX]. El compuesto [IX] se deshidrata mediante un método utilizado habitualmente para proporcionar el compuesto [X], que se somete posteriormente a una reacción de hidrólisis del éster para proporcionar un compuesto [II] de ácido carboxílico insaturado.

15 Los compuestos [II] que no tienen un grupo carboxilo como  $X^{a2}$  en el compuesto [II] usado como material de partida (p.ej.  $X^{a2}$  es clorosulfonilo, hidroximetilo, halo (cloro o bromo) metilo, formilo, acetamida, etc.), se pueden preparar según los métodos mostrados en el esquema de reacción II, los métodos de los Ejemplos de Referencia descritos más adelante, o una modificación de los mismos.

Esquema de Reacción II







en las que cada símbolo es como se definió anteriormente.

5 El compuesto de clorosulfonilo [IIa'] se puede preparar a partir del compuesto [VIII] mediante las etapas de; hidrólisis del éster del compuesto [VIII] mediante un método utilizado habitualmente; descarboxilación, y reducción posterior de la cetona [XI] formada mediante la descarboxilación, mediante un método usado habitualmente (reducción mediante borohidruro sódico o hidrogenación catalítica, etc.); deshidratación posterior para proporcionar el compuesto [XII]; y reacción posterior con cloruro de sulfurilo.

10 El compuesto de hidroximetilo [IIb'] se puede preparar a partir del compuesto de éster [X] en una reacción de reducción mediante un método usado habitualmente (reducción mediante borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), etc.). El compuesto de hidroximetilo resultante [IIb'] se puede someter a una reacción de cloración mediante cloruro de tionilo y similares, o a una reacción de bromación mediante trifenilfosfina/tetraclorocarbono, para proporcionar el compuesto de halometilo [IIc'].

15 El compuesto de hidroximetilo [IIb'] se puede oxidar en una reacción de oxidación mediante dióxido de manganeso activado y similares para proporcionar el compuesto de formilo [II'd'].

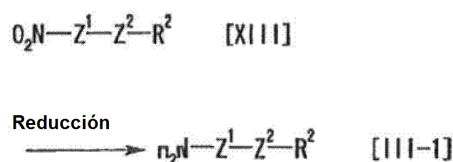
20 El compuesto de amina [II'f] se puede preparar a partir del compuesto de ácido carboxílico [II'] mediante las etapas de; una reacción de transferencia con difenilfosforamida (DPPA)/t-butanol; y una hidrólisis ácida posterior del compuesto de uretano [II'e'] resultante.

25 Sometiendo a cada uno de los compuestos así obtenidos, [IIa'], [IIb'], [IIc'], [II'd'], [II'e'], o [II'f], y el compuesto [III] a las diversas reacciones descritas anteriormente, que incluyen la formación de amida, formación de amino terciario, aminación reductora, formación de vinilo, eterificación, alquilación (aralquilación), etc., se puede obtener el compuesto [I] que no tiene un grupo carbonilamida como  $X^2$ .

El compuesto [III-1] se puede preparar también mediante métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en la

publicación de patente japonesa 8-73476, etc.) o una modificación del mismo, por ejemplo, mediante el método mostrado en el esquema de reacción III, y los métodos de los Ejemplos de Referencia descritos más adelante, o una modificación de los mismos.

### 5 Esquema de Reacción III



en el que cada símbolo es como se definió anteriormente.

10 La reducción del compuesto [XIII] se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, por ejemplo, la reducción mediante metales, hidruro metálico, compuesto de complejo metal-hidrógeno, diborano y borano sustituido, hidrogenación catalítica, etc. Es decir, la reacción se lleva a cabo reduciendo el compuesto [XIII] con un agente reductor. Los ejemplos adecuados del agente reductor incluyen; metales tales como  
15 hierro reducido, zinc en polvo, etc.; compuestos de complejos metal-hidrógeno tales como borohidruros de metales alcalinos (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, etc.), hidruro de litio y aluminio, etc.; hidruros metálicos tales como hidruro sódico, etc.; compuestos orgánicos de estaño (hidruro de trifenilestaño, etc.); metales y sales de metales tales como compuestos de níquel, compuestos de zinc, etc.; agentes reductores catalíticos mediante el uso de hidrógeno y catalizadores de metales de transición tales como paladio, platino, rodio, etc.; diborano, etc. Se  
20 emplea más preferiblemente la reducción catalítica que utiliza hidrógeno y un metal de transición tal como paladio, platino, rodio, etc., y la reducción mediante un metal tal como hierro reducido. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico que no interfiera con la reacción.

Según el agente reductor a utilizar, se selecciona un disolvente adecuado de los disolventes que incluyen benceno,  
25 tolueno, xileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida, ácido acético, o una mezcla de los disolventes anteriores. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de alrededor de -20 °C a alrededor de 150 °C, preferiblemente alrededor de 0 °C a alrededor de 100 °C, durante  
30 alrededor de 1 a alrededor de 24 horas.

El compuesto [III-1] así obtenido se puede aislar y purificar mediante cualquiera de los métodos conocidos tales como concentración, concentración a vacío, extracción con disolventes, cristalización, recristalización, resolubilización, cromatografía, etc.

35 El compuesto de la fórmula [I] de la presente invención o la sal del mismo que incluye el compuesto [I-1], compuesto [I-2], compuesto [I'], compuesto [I''] y compuesto [I'''] (en adelante en la presente memoria, el compuesto de la fórmula [I] incluye el compuesto de fórmula [I] y una sal del mismo) se puede administrar de manera oral o parenteral solo o formulándolo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma de una preparación sólida tal como un comprimido, cápsula, gránulo, etc. o polvo, o una preparación líquida tal como un jarabe, solución inyectable, etc.

40 Los ejemplos de una forma farmacéutica para la administración parenteral incluyen una solución inyectable, infusión, supositorio, óvulo vaginal, etc., y un óvulo vaginal es especialmente eficaz para la prevención de la infección por VIH.

45 Como vehículos farmacéuticamente aceptables, se puede usar una diversidad de vehículos orgánicos o inorgánicos usados habitualmente como materiales farmacéuticos, y tales vehículos incluyen, para las preparaciones sólidas, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, y disgregantes, y para las preparaciones líquidas, disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes de tamponamiento, agentes calmantes, etc. También se pueden añadir otros aditivos farmacéuticos tales como sustancias antisépticas, antioxidantes, agentes colorantes, y  
50 edulcorantes, si es necesario. Los ejemplos adecuados del disolvente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, anhidrato de sílice ligera, etc. Los ejemplos adecuados del lubricante incluyen estearato magnésico, estearato cálcico, talco, sílice coloidal, etc. Los ejemplos adecuados del aglutinante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Los ejemplos adecuados del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, etc. Los ejemplos adecuados del disolvente incluyen agua inyectable,  
55 alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, etc. Los ejemplos adecuados del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, etc. Los ejemplos adecuados del agente de suspensión incluyen tensoactivos tales como esteariltrietaolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina, etc.; y polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa,  
60

hidroxipropilcelulosa, etc. Los ejemplos adecuados del agente isotónico incluyen cloruro sódico, glicerina, D-manosa, etc. Los ejemplos adecuados del agente de tamponamiento incluyen disoluciones tampón de sales, tales como fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos. Los ejemplos adecuados del agente calmante incluyen alcohol bencílico, etc. Los ejemplos adecuados de la sustancia antiséptica incluyen ésteres de ácido para-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc. Los ejemplos adecuados del antioxidante incluyen sales de sulfito, ácido ascórbico, etc.

El compuesto de la fórmula [I] de la presente invención tiene una acción antagonista de CCR excelente, en particular, una acción antagonista de CCR5 y/o CCR2, especialmente, una acción antagonista de CCR5 intensa.

El compuesto de la fórmula [I] de la presente invención tiene una toxicidad baja, y se puede usar con seguridad.

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula [I] se puede usar como un medicamento preventivo y terapéutico para una diversidad de trastornos, es decir, como un fármaco preventivo y terapéutico para la enfermedad del injerto contra el hospedador y/o el rechazo, o como un fármaco preventivo y terapéutico para la artritis reumatoide crónica, enfermedad autoinmunitaria, arteriosclerosis, etc.

Los ejemplos de las enfermedades para las que se usa el medicamento preventivo y terapéutico de la presente invención incluyen artritis reumatoide crónica; enfermedades autoinmunitarias (enfermedad del colágeno, LES (lupus eritematoso sistémico), paquidermia, poliarteritis, miastenia gravis, esclerosis múltiple, etc.); enfermedades inflamatorias (retinopatía, inflamación posquirúrgica y postraumática, remisión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, enfermedades oftálmicas inflamatorias, etc.); dolor crónico; arteriosclerosis obliterante; arteriosclerosis que incluye aterosclerosis (aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, arteriosclerosis periférica, etc.); reestenosis tras una operación de derivación aortocoronaria; enfermedades diabéticas (diabetes insulino dependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.).

Se puede usar una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula [I] en combinación con otros medicamentos, aunque sean diferentes por el tipo de enfermedad a tratar. Los ejemplos de otros medicamentos incluyen los fármacos que incrementan el HDL [inhibidor de la escualeno sintasa, inhibidor de CETP, activador de LPL, etc.]; fármaco preventivo y terapéutico para una enfermedad infecciosa por VIH [inhibidores de la transcriptasa inversa de ácidos nucleicos, tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina tidoxil, etc., inhibidores de la transcriptasa inversa que no son ácidos nucleicos, tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immuncal, oltipraz, etc., inhibidores de la proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, lopinavir, etc.]; inhibidores de la HMG - CoA reductasa [cerivastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, Itavastatina, lovastatina, Ivastatina, ácido (+)-3R,5S-7-[4-[4-fluorofenil]-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxi-6(E)-peptenoico, etc.]; fármacos para dermatitis atópica [cromoglicato sódico, etc.]; fármacos para la mucosidad nasal alérgica [cromoglicato sódico, maleato de clorfeniramina, tartrato de alimemazina, fumarato de clemastina, hidrocloreuro de homoclorciclizina, terfenadina, mequitazina, etc.]; imipenem-cilastatina sódica; antagonistas o anticuerpos de endotoxinas; oxidoescualeno-lanosterol ciclasa [p.ej., derivados de decalina, derivados de azadecalina y derivados de indano]; antagonistas de calcio (diltiazem, etc.); glicerol; inhibidores de la colinesterasa (p.ej., Aricept (donepezil), etc.); compuestos que inhiben la absorción de colesterol [p.ej., sitosterol, neomicina, etc.]; compuestos que inhiben la biosíntesis de colesterol [p.ej., inhibidores de la HMG - CoA reductasa tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, etc.]; inhibidores de la ciclooxigenasa [inhibidores de Cox-I, Cox-II tales como celecoxib, rofecoxib, derivados de ácido salicílico tales como aspirina y similares, diclofenac, indometacina, loxoprofen, etc.]; inhibidores de la transducción de señales, inhibidores de la escualeno epoxidasa [p.ej., NB-598 y los compuestos análogos, etc.]; fármacos esteroideos [dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetónido, fluocinonida, fluocinolona acetónido, prednisolona, metilprednisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, estriol, etc.]; diacarina; ácido nicotínico y los derivados y análogos de los mismos [p.ej., acipimox y probucol]; nicergolina, fármacos para el síndrome nefrótico: prednisolona (Predonin), prednisolona succinato sódico (Predonin), metilprednisolona succinato sódico (Solumedrol), betametasona (Rinderon), dipiridamol (Persantin), dihidrocloreuro de dilazep (Comelian), ticlopidina, clopidogrel, fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes tales como inhibidores de FXa, etc.; fármacos anticonvulsivos o anestésicos basados en barbital (fenobarbital, mefobarbital, metarbital, etc.); fármacos para la enfermedad de Parkinson (p.ej., L-DOPA, etc.); bloqueantes de receptores de histamina (cimetidina, famotidina, etc.); fármacos anticonvulsivos basados en hidantoína (feniloína, mefeniloína, etotoína, etc.); hidroxiam, fibratos [p.ej., clofibrato, benzafibrato, gemfibrozil, etc.]; prostaglandinas; acetato de megestrol; fármacos para úlceras gástricas e intraduodenales: antiácidos [p.ej., antagonistas de la histamina H2 (cimetidina, etc.), inhibidores de las bombas de protones (lansoprazol, etc.), etc.]; inhibidores de los mediadores inflamatorios; vasodilatadores coronarios: nifedipina, diltiazem, nicorandil, fármacos de nitritos, etc.; fármacos para enfermedades infecciosas: [p.ej., formulaciones antibióticas (hidrocloreuro de cefotiam, hidrocloreuro de cefozopran, ampicilina, etc.), agentes quimioterápicos (fármacos de sulfonamidas, agentes antibacterianos sintéticos, agentes antivirales, etc.), formulaciones biológicas (vacunas, preparaciones sanguíneas que incluyen inmunoglobulinas), etc.], etc.; fármacos para enfermedades hepáticas: formulaciones de glicirrizina [p.ej., Stronger Minophagen, etc.]; hidrolisado hepático; compuestos de SH [p.ej., glutatión, etc.]; formulaciones de aminoácidos especiales [p.ej., aminoleban, etc.]; fosfolípidos [p.ej., polien-fosfatidil colina, etc.]; vitaminas [p.ej., vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, etc.]; hormonas corticoesteroides [p.ej., dexametasona, betametasona, etc.]; interferones [p.ej., interferón α, β, etc.]; fármacos

para la encefalopatía hepática [p.ej., lactulosa, etc.]; hemostásicos usados en casos de ruptura de cáncer esofágico o gástrico [p.ej., vasopresina, somatostatina, etc.], etc.; fármacos para artritis; relajantes musculares [pridnol, tubocurarina, pancuronio, hidrocloreto de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clorpezanona, mefenesina, clorzoxazona, eperisona, tizanidina, etc.]; vasodilatadores [oxifedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bametán, clonidina, metildopa, guanabenz, etc.]; vasoconstrictores [dopamina, dobutamina, denopamina, etc.]; fármacos antiplaquetarios (ozagrel, etc.); fármacos preventivos y terapéuticos de la trombogénesis: fármacos anticoagulantes [p.ej., heparina sódica, heparina cálcica, warfarina cálcica (Warfarina), inhibidor de Xa]; fármacos trombolíticos [p.ej., tPA, uroquinasa]; fármacos antiplaquetarios [p.ej., aspirina, sulfpirazona (Anturan), dipiridamol (Persantin), ticlopidina (Panaldin), cilostazol (Pletaal), antagonista de GPIIb/IIIa (ReoPro)]; antidepresivos [imipramina, clomipramina, noxiptilina, feneridina, hidrocloreto de amitriptilina, hidrocloreto de nortriptilina, amoxapina, hidrocloreto de mianserina, hidrocloreto de maprotilina, sulpiruro, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de trazodona, etc.]; fármacos anti-epilépticos [gavapentina, fenitoína, etosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiamo, valproato sódico, clonazepam, diazepam, nitrazepam, etc.]; fármacos antialérgicos [difenhidramina, clorfeniramina, tripeleminamina, metodiramina, clemizol, difenilpiralina, metoxifenamina, cromoglicato sódico, tranilast, repinast, amlexanox, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, hidrocloreto de ozagrel, hidrato de pranlukast, seratrodist, fexofenadina, ebastina, bucillamina, oxatomida, Stronger Neo-Minophagen C, ácido tranexámico, fumarato de ketotifeno, etc.]; fármacos anticolinérgicos (p.ej., bromuro de ipratropio, bromuro de flutropio, bromuro de oxitropio, etc.); fármacos anti-Parkinson (dopamina, levodopa, etc.); fármacos anti-reumáticos; fármacos antiinflamatorios (p.ej., aspirina, acetaminofeno, diclofenac sódico, ibuprofeno, indometacina, loxoprofeno sódico, dexametasona, etc.); fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios [citrato sódico, proteína C activada, inhibidores de la ruta de los factores tisulares, antitrombina III, dalteparina sódica, argatroban, gabexato, ozagrel sódico, icosapentato de etilo, beraprost sódico, alprostadil, pentoxifilina, tiroquinasa, estreptoquinasa, heparina, etc.]; fármacos terapéuticos anticoagulantes [dipiridamol (Persantin), hidrocloreto de dilazep (Comelian), ticlopidina, clopidogrel, inhibidores de Xa]; fármacos antibacterianos [(1) fármacos del grupo de las sulfonamidas [sulfametizol, sulfisoxazol, sulfamonometoxina, sulfametizol, salazosulfapiridina, sulfadiazina de plata, etc.], (2) fármacos antibacterianos basados en quinolona [ácido nalidíxico, ácido pipemídico trihidrato, enoxacina, norfloxacina, ofloxacina, tosilito de tosufloxacina, hidrocloreto de ciprofloxacina, hidrocloreto de lomefloxacina, sparfloxacina, fleroxacina, etc.], (3) fármacos antituberculosos [isoniazida, etambutol (clorhidrato de etambutol), ácido p-aminosalicílico (p-aminosalicilato cálcico), pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, sulfato de estreptomina, sulfato de kanamicina, cicloserina, etc.], (4) fármacos anti-bacterias ácido-alcohol resistentes [diafenilsulfona, rifampicina, etc.], (5) fármacos antivirales [idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir, etc.], (6) fármacos anti-VIH [zidovudina, didanosina, zalcitabina, sulfato etanolato de indinavir, ritonavir, etc.], (7) espiroquetididas, (8) antibióticos [hidrocloreto de tetraciclina, ampicilina, piperacilina, gentamicina, dibekacina, kanendomicina, rokitamicina, tobramicina, amikacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefaclor, cefalexina, cefroxadina, cefadroxilo, cefamandol, cefotiam, cefuroxima, cefotiam hexetil, cefuroxima axetilo, cefdinir, cefditoren pivoxilo, ceftazidima, cefipiridina, cefsulodina, cefmenoxima, cefpodoxima proxetilo, cefpiroma, ceftazopran, cefepima, cefsulodin, cefmetazol, cefmiox, cefoxitina, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, sufazecin, aztreonam o las sales de los mismos, griseofulvina, lankacidinas [J. Antibiotics, 38, 877-885 (1985)], etc., cefixima, levofloxacino]; fármacos antitrombóticos (argatroban, etc.); fármacos antiprotzoarios [metronidazol, tinidazol, citrato de dietilcarbamazina, hidrocloreto de quinina, sulfato de quinina, etc.]; fármacos anti-tumorales [6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorubicina, adriamicina, neocarzinostatina, arabinósido de citosina, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, picibanil, lentinan, levamisol, bestatina, azimexon, glicirricina, hidrocloreto de doxorubicina, hidrocloreto de aclarubicina, hidrocloreto de bleomicina, sulfato de peplomicina, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, hidrocloreto de irinotecan, ciclofosfamida, melfalan, busulfan, tiotepa, hidrocloreto de procarbazona, cisplatino, azatiopurina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metilttestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuprolina, acetato de buserelina, etc.]; fármacos antifúngicos [(1) antibióticos basados en polietileno (p.ej., anfotericina B, nistatina, tricomicina), (2) griseofulvina, pirrolnitrina, etc., (3) antagonistas del metabolismo de citosina (p.ej., flucitosina), (4) derivados de imidazol (p.ej., econazol, clotrimazol, nitrato de miconazol, bifonazol, croconazol), (5) derivados de triazol (p.ej., fluconazol, itoracozazol, compuestos de azol [2-[(1R,2R)-2-[2,4-difluorofenil]-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil-3-(2H,4H)-1,2,4-triazolona], (6) derivados de tiocarbamato [p.ej., trinaftol], (7) derivados basados en equinocandina (p.ej., caspofungina, FK-463, V-equinocandina), etc.]; fármacos antipsicóticos [hidrocloreto de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, hidrocloreto de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, hidrocloreto de clocapramina, sulpirida, zotepina, etc.]; fármacos antiulcerosos [metoclopramida, hidrocloreto de histidina, lansoprazol, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina, ranitidina, famotidina, urogastron, ometazina, proglumida, omeprazol, sucralfato, sulpiruro, cetraxato, gefarnato, aldioxo, teprenona, prostaglandinas, etc.]; fármacos anti-diabéticos [p.ej., pioglitazona, nateglinida, voglibosa, acarbosa, etc.]; fármacos anti-obesidad [mazindol, etc.]; fármacos anti-reumáticos; fármacos ansiolíticos [diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam, hidroxizina, etc.]; fármacos antiarrítmicos [disopiramida, lidocaína, sulfato de quinidina, acetato de flecainida, hidrocloreto de mexiletina, hidrocloreto de amiodarona, y bloqueantes  $\beta$ , antagonistas de  $\text{Ca}$ , etc.]; fármacos anti-asmáticos [hidrocloreto de isoprenalina, sulfato de salbutamol, hidrocloreto de procaterol, sulfato de terbutalina, hidrocloreto de trimetoquinol, hidrocloreto de tulobuterol, sulfato de orciprenalina, hidrobromuro de fenoterol, hidrocloreto de

efedrina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, teofilina, aminofilina, cromoglicato sódico, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, cetotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina, hidrocloreto de ozagrel, hidrato de pranlukast, seratrodist, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, propionato de beclometasona, procaterol, etc.]; fármacos anti-hipotiroidismo [tiroidea seca (Thyreoid), levotiroxina sódica (Tiradin S), lio-tironina sódica (tironina, tironamina)]; fármacos para el síndrome nefrótico [prednisolona (Predonin), succinato de prednisolona sódica (Predonin), succinato metilprednisolona sódica (Solumedrol), betametasona (Rinderon)]; fármacos antihipertensivos {(1) depresores de los nervios simpáticos [fármacos estimulantes de  $\alpha 2$  (p.ej., clonidina, guanabenz, guanfacina, metildopa, etc.), bloqueantes ganglionares (p.ej., hexametonio, trimetafan, etc.), bloqueantes presinápticos (p.ej., Alusa-Oxilone, resupinato de dimetilamino, rescamina, reserpina siro-singopina, etc.), bloqueantes neuronales (p.ej., betanidina, guanetidina, etc.), bloqueantes  $\alpha 1$  (p.ej., bunazosin, doxazosin, prazosin, terazosin, urapidil, etc.), bloqueantes  $\beta$  (p.ej., propranolol, nadolol, timolol, nipladilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol, etc.), etc.], (2) vasodilatadores [antagonistas de los canales de calcio (p.ej., manidipina, nicardipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, amlodipina, etc.), derivados de flalazina (p.ej., budralazina, cadralazina, ecarazina, hidralazina, todralazina, etc.), etc.], (3) inhibidores de ACE [alacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, temocapril, trandolapril, quinapril, imidapril, benazepril, perindopril, etc.], (4) antagonistas de AII [losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, forasartan, etc.], (5) fármacos diuréticos [p.ej., los fármacos diuréticos descritos anteriormente, etc.]; fármacos antihipertensivos {fármacos diuréticos [p.ej., furosemida (Lasix), bumetanida (Lunetoron), azosemida (DIART)], fármacos antihipertensivos [p.ej., inhibidores de ACE, (maleato de enalapril (RENIVACE), etc.), y antagonistas de  $C\alpha$  (manidipina, amlodipina, etc.), bloqueantes de los receptores  $\alpha$  o  $\beta$ , etc.], fármacos anti hiperlipémicos [inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej., lovastatina, cerivastatina, atorvastatina, etc.), fibratos [p.ej., simfibrato, clofibrato de aluminio, clinofibrato, fenofibrato, etc.], resinas de intercambio aniónico [p.ej., colestiramina, etc.], fármacos de ácido nicotínico [p.ej., nicomol, niceritrol, nicotinato de tocoferol, etc.], derivados de ácidos grasos insaturados polivalentes [p.ej., ácido etil icosapentaenoico, polien fosfatidil colina, melinamida, etc.], fitosteroles [p.ej.,  $\gamma$ -orizanól, esteroles de soja, etc.], elastasa, dextran sulfato sódico, inhibidores de la escualeno sintasa, inhibidores de CETP, propionato de 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)fenil]etilo [Chem. Pharm. Bull., 38, 2792-2796 (1990)], etc.]; fármacos para enfermedades óseas {formulaciones de calcio [p.ej., carbonato cálcico, etc.], formulaciones de calcitonina, formulaciones de vitamina D<sub>3</sub> activada [p.ej., alfacalcidol (Alfarol etc.), calcitriol (ROCALTRON), etc.], hormonas sexuales [p.ej., estrógeno, estradiol, etc.], formulaciones de hormonas [p.ej., estrógeno conjugado (Premarin), etc.], formulaciones de ipriflavona [osten, etc.], formulaciones de vitamina K<sub>2</sub> [p.ej., menatetrenona (Glakay), etc.], formulaciones basadas en bis-fosfonato [etidronato, etc.], prostaglandina E<sub>2</sub>, compuestos de flúor [p.ej., fluoruro sódico, etc.], proteína morfogénica ósea (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento similar a insulina 1 y 2 (IGF-1,-2), hormonas suprarrenales y paratiroides (PTH), y los compuestos descritos en los documentos EP-A1-376197, EP-A1-460488, y EP-A1-719782 [p.ej., (2R,4S)-(-)-N-[4-(dietoxifosforilmetil)fenil]-1,2,4,5-tetrahidro-4-metil-7,8-metilendioxi-5-oxo-3-benzotiepín-2-carboxamida, etc.], etc.], fármacos de vitaminas liposolubles [(1) familia de la vitamina A (vitamina A<sub>1</sub>, vitamina A<sub>2</sub>, y palmitato de retinol), (2) familia de la vitamina D (vitamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>), (3) familia de la vitamina E (nicotinato de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol, dl- $\alpha$ -tocoferol), (4) familia de la vitamina K (vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> y K<sub>4</sub>), (5) ácido fólico (vitamina M), etc.]; derivados de vitaminas [diversos derivados de vitaminas, p.ej., derivados de vitamina D<sub>3</sub> tales como 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-hidroxicolecalciferol, 1- $\alpha$ -hidroxicolecalciferol, derivados de la vitamina D<sub>2</sub> tales como 5,6-trans-ergocalciferol, y similares]; fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores modificantes de la enfermedad [p.ej., metotrexato, leflunomida, prograf, sulfasalazina, D-penicilamina, las sales de oro orales]; hipertensores [dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, etc.]; fármacos protectores miocárdicos: activador del ATP-K cardíaco (inhibidores del intercambio de Na-H, antagonistas de endotelina, antagonista de urotensina, etc.), fármacos para la insuficiencia cardíaca [estimulantes cardíacos (p.ej., digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, proscillaridina, etc.), fármacos  $\alpha$ ,  $\beta$  estimulantes (p.ej., epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dopamina, docarpamina, dobutamina, denopamina, etc.), inhibidores de la fosfodiesterasa (p.ej., amrinona, milrinona, hidrocloreto de olprinona, etc.), agentes que mejoran la sensibilidad de los canales de calcio (p.ej., pimobendan, etc.), fármacos de nitrato (p.ej., nitroglicerina, nitrato de isosorbida, etc.), inhibidores de ACE (p.ej., el inhibidor de ACE descrito anteriormente, etc.), fármacos antihipertensivos (p.ej., los fármacos antihipertensivos descritos anteriormente, etc.), calperitida, ubidecarenona, vesnarinona, aminofilina, etc.]; factores neurotróficos; fármacos para la insuficiencia renal y la nefropatía; formulaciones biológicas [p.ej., anticuerpos monoclonales (p.ej., anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ , anticuerpos anti-IL-12, anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-ICAM-1, anticuerpos anti-CD4, etc.), receptores solubles (p.ej., receptores de TNF- $\alpha$  solubles, etc.), ligandos de proteínas (antagonista del receptor de IL-1, etc.); resinas de unión de ácidos biliares [p.ej., colestiramina, colestipol, etc.]; fármacos para enfermedades de las vías biliares: fármacos colepoyéticos [p.ej., ácido deshidrocólico, etc.], fármacos colecineéticos [p.ej., sulfato de magnesio, etc.], etc.; agonistas del sistema nervioso central: fármacos ansiolíticos, fármacos hipnóticos y sedantes, fármacos anestésicos, fármacos espasmolíticos, fármacos autónomos, fármacos anti-Parkinson y otros fármacos psiconeurológicos, etc.; antitusivos y expectorantes [hidrocloreto de efedrina, hidrocloreto de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, hidrocloreto de isoproterenol, hidrocloreto de efedrina, hidrocloreto de metilefedrina, hidrocloreto de noscapina, arocloramida, clofedanol, picoperidamina, cloperastina, protoxolol, isoproterenol, salbutamol, terbutalina, oximetebanol, hidrocloreto de morfina, hidrobromuro de dextrometorfano, hidrocloreto de oxidodona, fosfato de dimemorfano, hibenzato de tipepidina, citrato de pentoxiverina, hidrocloreto de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, hidrocloreto de bromhexina, hidrocloreto de ambroxol, acetilcisteína, hidrocloreto de etilcisteína, carbocisteína, etc.], fármacos sedantes [hidrocloreto de clorpromazina,

sulfato de atropina, fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental sódico, tiamilal sódico, nitrazepam, estazolam, flurazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerilurea, hidrato de cloral, triclofos sódico, etc.], fármacos analgésicos y antiflogísticos [p.ej., fármacos analgésicos centrales (p.ej., morfina, codeína, pentazocina etc.), fármacos esteroides (p.ej., prednisolona, dexametasona, betametasona), etc., fármacos enzimáticos antiflogísticos (p.ej., bromersina, lisozimas, proteasa, etc.)], fármacos antidiabéticos [fármacos de sulfonilurea (p.ej., tolbutamida, clorpropamida, glicopiramida, acetohexamida, tolazamida, glibenclamida, glibuzol, etc.), fármacos de biguanida (p.ej., hidrocloreto de metformina, hidrocloreto de buformina, etc.), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (p.ej., voglibosa, acarbosa, etc.), agentes que mejoran la resistencia a la insulina (p.ej., pioglitazona, troglitazona, etc.), insulina, glucagón, fármacos para las complicaciones diabéticas (p.ej., epalrestat, ácido tióctico, etc.), actos, rosiglitazona, kinedak, penfill, humulina, euglucon, glimicron, daonil, novolin, monotard, familia de la insulina, glucobay, dimelin, rastinona, bacilcon, deamelin S, familia de la Iszilin, etc.]; agentes activadores de la función cerebral (p.ej., idebenona, vinpocetina, etc.); fármacos para enfermedades urinarias y genitales masculinas [p.ej., fármacos para la prostatomegalia (hidrocloreto de tamsulosina, hidrocloreto de prazosina, acetato de clormadinona, etc.), fármacos para el cáncer de próstata (acetato de leuprorelina, acetato de goserelina, acetato de clormadinona, etc.)], etc.; fármacos antiinflamatorios no esteroideos [acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido fulfenámico, diclofenac sódico, loxoprofen sódico, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, epirizol, hidrocloreto de tiamida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostat, urinastatina, colchicina, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, alopurinol, aurotiomalato sódico, hialuronato sódico, salicilato sódico, hidrocloreto de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, cetoprofeno, naproxeno, oximorfina o las sales de los mismos, etc.]; fármacos para la micción frecuente y la anisuria [hidrocloreto de flavoxato, etc.]; estabilizantes de placas inestables [inhibidores de MMP, inhibidores de quimasa, etc.]; fármacos para arritmias [bloqueantes de los canales de sodio (p.ej., quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, cibenzolina, lidocaína, difenilhidantoína, mexiletina, propafenona, flecainida, pilsicainida, fenitoína, etc.), bloqueantes  $\beta$  (p.ej., propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol, etc.), bloqueantes de los canales de potasio (p.ej., amiodarona, etc.), bloqueantes de los canales de calcio (p.ej., verapamil, diltiazem, etc.), etc.]; fármacos para enfermedades ginecológicas [p.ej., fármacos para trastornos climatéricos (estrógeno conjugado, estradiol, enantato de testosterona, valerato de estradiol, etc.), fármacos para el cáncer de mama (citrato de tamoxifeno, etc.), fármacos para endometriosis e histeromioma (acetato de leuprorelina, danazol, etc.)], etc.; fármacos anestésicos [a. fármacos anestésicos locales [hidrocloreto de cocaína, hidrocloreto de procaína, lidocaína, hidrocloreto de dibucaína, hidrocloreto de tetracaína, hidrocloreto de mepivacaína, hidrocloreto de bupivacaína, hidrocloreto de oxibuprocaína, aminobenzoato de etilo, oxetazaina], etc.]; b. fármacos anestésicos generales [(1) fármacos anestésicos por inhalación (p.ej., éter, halotano, óxido nítrico, influrano, enflurano), (2) fármacos anestésicos intravenosos (p.ej., hidrocloreto de ketamina, droperidol, tiopental sódico, tiamilal sódico, pentobarbital), etc.]; antagonistas anestésicos [levalorano, nalorfina, naloxona, o las sales de los mismos, etc.]; fármacos para la insuficiencia cardíaca crónica: agentes estimulantes cardíacos [p.ej., glicósido cardíaco (digoxina, etc.), fármacos estimulantes de los receptores  $\beta$  (preparaciones de catecolaminas tales como denopamina, dobutamina), inhibidores de PDE, etc.]; fármacos diuréticos [p.ej., furosemida (Lasix), espironolactona (Aldactone), bumetanida (Lunetoron), azosemida (Diant), etc.]; inhibidores de ACE [p.ej., maleato de enalapril (Renivace), etc.]; antagonistas de Ca [p.ej., amlodipina, manidipina, etc.] y bloqueantes de receptores  $\beta$ , etc.; inmunomoduladores [ciclosporina, tacrolimus, gusperimus, azatioprina, sueros antilinfocíticos, inmunoglobulinas sulfonadas secas, eritropoyetinas, factores estimulantes de colonias, interleucinas, interferones, etc.]; fármacos diuréticos [fármacos diuréticos basados en tiazida (bencilhidroclorotiazida, ciclopentiazida, etiazida, hidrocloreto de tiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, penflutiazida, politiazida, triclormetiazida, etc.), fármacos diuréticos del asa de Henle (clortalidona, clofenamida, indapamida, mefrusida, meticrano, sotrazona, tripamida, quinetazona, metolazona, furosemida, mefrusida, etc.), fármacos diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, etc.)]; y fármacos para la disfunción eréctil (Viagra, apomorfina, etc.).

Estos fármacos se pueden preparar por separado o de manera simultánea mezclándolos con vehículos, excipientes, aglutinantes, diluyentes farmacéuticamente aceptables o similares, que pueden ser aceptados farmacológicamente y se pueden administrar de manera oral o parenteral. Cuando el fármaco se prepara por separado, el fármaco que se prepara por separado se puede mezclar con un diluyente o similar antes del uso, y después se puede administrar, o cada una de las preparaciones preparadas por separado se pueden administrar de manera simultánea o por separado en cierto intervalo, a una misma persona. También se incluyen en la composición farmacéutica de la presente invención los productos en equipos usados para mezclar las preparaciones preparadas por separado con un diluyente y similares, antes de su uso y administración (por ejemplo, un equipo inyectable que incluye ampollas para contener cada fármaco en polvo, y un diluyente para mezclar y disolver con 2 o más fármacos antes del uso, y similares), productos en equipos usados para administrar cada preparación, formulación preparada por separado, de manera simultánea o por separado en cierto intervalo, a una misma persona (por ejemplo, un equipo de comprimidos con 2 o más comprimidos, de manera simultánea o por separado en cierto intervalo, en el que se pone el comprimido que contiene cada fármaco en la misma bolsa o en bolsas distintas, y si es necesario, las bolsas están provistas de una columna en la que se indica la fecha de administración, y similares), o similares.

Se puede seleccionar de manera apropiada una dosis de la composición farmacéutica de la presente invención teniendo en cuenta la edad y el peso del sujeto, el estado general de salud, el momento de la administración, la vía de administración, la forma farmacéutica, etc.

Se puede determinar una dosis para un sujeto particular de acuerdo con la edad del sujeto, el peso, el estado general de salud, el sexo, la alimentación, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción y el grado de las enfermedades particulares a tratar teniendo en cuenta estos y otros factores.

5 Cuando la composición farmacéutica descrita anteriormente se usa como medicamento preventivo y terapéutico para el SIDA y como medicamento para la inhibición de la progresión de la enfermedad del SIDA, la dosis de la composición varía según el estado del paciente y el peso corporal. Sin embargo, normalmente, en el caso de administración oral, una dosis diaria está en el intervalo de alrededor de 5 a 1000 mg, preferiblemente alrededor de 10 a 10  
10 600 mg, y más preferiblemente alrededor de 10 a 300 mg, lo más preferiblemente alrededor de 15 a 150 mg de ingrediente activo (es decir, el compuesto de la fórmula [I]) para un adulto con un peso corporal de 50 kg, y el medicamento se puede administrar una vez o en 2 a 3 dosis divididas por día.

15 Cuando la composición farmacéutica descrita anteriormente se usa como medicamento preventivo y terapéutico para una enfermedad del injerto contra el hospedador y/o rechazo asociado al trasplante de órganos tales como corazón, riñón, hígado, médula ósea, etc., la administración de la composición comienza 3 días antes del trasplante, y continúa después del trasplante. La dosis diaria de la composición farmacéutica puede variar según el estado del paciente, el peso, y la vía de administración, pero normalmente, en el caso de la administración oral, es de alrededor de 5 a 1000 mg de ingrediente activo (es decir, el compuesto de la fórmula [I]), para un paciente adulto de 50 kg, preferiblemente alrededor de 10 a 600 mg, más preferiblemente alrededor de 10 a 300 mg, y lo más preferiblemente  
20 alrededor de 15 a 150 mg, y la composición se puede administrar una vez al día, o por separado 2 ó 3 veces al día. En este caso, la composición se puede usar en combinación con otros fármacos para inhibir la enfermedad del injerto contra el hospedador y/o el rechazo en el momento de otro trasplante de órganos. Los ejemplos específicos de la inhibición de la enfermedad del injerto contra el hospedador y/o el rechazo en el momento del trasplante de órganos que se usan en combinación con el compuesto representado por el compuesto de la fórmula [I] incluyen ciclosporina, tacrólimus, rapamicina, esteroides, azatioprina, micofenolato mofetil, mizoribina, etc. Cuando un fármaco interfiere con el metabolismo de otros fármacos, en el caso en el que estos fármacos se usen en combinación, se ajusta de manera apropiada la dosis de cada fármaco, pero en la mayoría de los casos la dosis de cada uno de los fármacos usada en la combinación es la de cada uno de los fármacos cuando se usa de manera independiente.

30 Cuando el compuesto de la fórmula [I] descrito anteriormente se usa para la enfermedad objetivo, excepto para la inhibición de la enfermedad del injerto contra el hospedador y/o el rechazo en el momento del trasplante de órganos, se puede variar la dosis diaria de la misma según el estado del paciente, el peso y la vía de administración, pero normalmente, en la administración oral, se pueden administrar alrededor de 5 a 1000 mg de ingrediente activo (es decir, el compuesto libre de la fórmula [I]), para un paciente adulto de 50 kg, preferiblemente alrededor de 10 a 600 mg, más preferiblemente alrededor de 10 a 300 mg, y lo más preferiblemente alrededor de 15 a 150 mg, y la composición se puede administrar una vez al día, o por separado 2 o 3 veces al día. Cuando el compuesto se usa en combinación con otros fármacos, la dosis de los otros fármacos se selecciona de manera apropiada en un intervalo de alrededor de 1/200 a 1/2 o más a alrededor de 2 a 3 veces menos de la dosis habitual. Además, cuando el compuesto se usa en combinación con 2 o más fármacos y uno de los otros fármacos interfiere con el metabolismo de los otros fármacos, la dosis de cada uno de los fármacos se ajusta de manera apropiada, pero en la mayoría de los casos la dosis de cada uno de los fármacos usada en la combinación es la de cada uno de los fármacos cuando se usan de manera independiente.

45 Además, el compuesto de la fórmula [I] se puede incluir o usar en combinación con sangre para transfusión o derivados de la sangre. Normalmente, la sangre para transfusión o los derivados de la sangre se producen mezclando sangre obtenida de varias personas y, en ciertos casos, las células sin infectar se contaminan con células infectadas con el VIH. En tal caso, es probable que las células sin infectar se infecten con el VIH. Cuando el compuesto de la fórmula [I] de la presente invención se añade a la sangre para transfusión o a los derivados de la sangre, se puede prevenir o controlar la infección o la proliferación del virus. En especial, cuando los derivados de la sangre se almacenan, la infección y la proliferación del virus se previene o se controla de manera eficaz mediante la adición del compuesto de la fórmula [I] de la presente invención. Además, cuando la sangre para transfusión o los derivados de la sangre contaminados con el VIH se administran a una persona, la infección y la proliferación del virus en el organismo de la persona se puede prevenir añadiendo el compuesto de la fórmula [I] a la sangre o a los derivados de la sangre. Por ejemplo, normalmente, para prevenir la enfermedad infecciosa por VIH después de usar sangre o derivados de la sangre mediante administración oral, una dosis está en el intervalo de alrededor de 0,02 a 50 mg/kg, preferiblemente alrededor de 0,05 a 30 mg/kg, y más preferiblemente alrededor de 0,1 a 10 mg/kg del antagonista de CCR para un adulto de peso corporal de alrededor de 60 kg, y el medicamento se puede administrar una vez o en 2 a 3 dosis por día. Por supuesto, aunque el intervalo de dosis se puede controlar basándose en las dosis unitarias necesarias para dividir la dosis diaria, tal como se describió anteriormente, se puede determinar la dosis para un sujeto particular de acuerdo con la edad del sujeto, el peso, el estado general de salud, el sexo, la alimentación, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción y el grado de las enfermedades particulares a tratar, teniendo en cuenta estos y otros factores. En este caso, la vía de administración se selecciona también de manera apropiada, y el medicamento para prevenir la enfermedad infecciosa por VIH de la presente invención se puede añadir directamente a la sangre para transfusión o a los derivados de la sangre antes de la transfusión, o mediante el uso de derivados de la sangre. En tal caso, de manera deseable, el medicamento de la



presente invención se mezcla con sangre o con derivados de la sangre inmediatamente a 24 horas antes, preferiblemente inmediatamente a 12 horas antes, más preferiblemente inmediatamente a 6 horas antes de la transfusión o de usar los derivados de la sangre.

- 5 Aparte de la sangre para transfusión o de los derivados de la sangre, cuando el medicamento para prevenir una enfermedad infecciosa por VIH de la presente invención se administra junto con sangre para transfusión o derivados de la sangre, el medicamento se administra preferiblemente al mismo tiempo a 1 antes de la transfusión o de usar los derivados de la sangre. Más preferiblemente, el medicamento se administra una vez a 3 veces por día, y la administración continúa 4 semanas.

10 Además, cuando el compuesto de fórmula [I] se usa en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa, la dosis del inhibidor de la transcriptasa inversa o de la proteasa se selecciona de manera apropiada en un intervalo de alrededor de 1/200 a 1/2, a alrededor de 2 a 3 veces la dosis habitual. Cuando se usan dos o más medicamentos en combinación, la dosis de cada medicamento es normalmente idéntica a la dosis del medicamento cuando se usa de manera independiente, pero cuando un medicamento interfiere con el metabolismo de otros medicamentos, se ajusta de manera apropiada la dosis de cada medicamento.

15 Las dosis habituales de los inhibidores representativos de la transcriptasa inversa y de la proteasa son las siguientes; zidovudina: 100 mg, didanosina: 125-200 mg, zalcitabina: 0,75 mg, lamivudina: 150 mg, estavudina: 30-40 mg, saquinavir: 600 mg, ritonavir: 600 mg, indinavir: 800 mg, y nelfinavir: 750 mg.

A continuación se describirá una realización típica del uso combinado del compuesto de la fórmula [I] y un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o de la proteasa.

25 (1) Alrededor de 10 a 300 mg del compuesto de fórmula [I] o la sal del mismo y alrededor de 50 a 200 mg de zidovudina, para un adulto con un peso corporal de 50 kg, se administran en combinación con el mismo objetivo. Cada medicamento se puede administrar de manera simultánea o por separado en un intervalo de tiempo de menos de 12 horas.

30 (2) Alrededor de 10 a 300 mg del compuesto de fórmula [I] o la sal del mismo y alrededor de 300 a 1200 mg de saquinavir, para un adulto con un peso corporal de 50 kg, se administran en combinación con el mismo objetivo. Cada medicamento se puede administrar de manera simultánea o por separado en un intervalo de tiempo de menos de 12 horas.

35 Los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplo Experimental y Ejemplos de Formulación, ilustran adicionalmente la presente invención con detalle, pero no se deben considerar limitantes del alcance de la misma.

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia; Preparación del Compuesto 1)

40 A una disolución de ácido 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxílico (700 mg) en tetrahydrofurano (15 ml) se le añadió una gota de DMF y después cloruro de tionilo (0,15 ml), y la disolución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de destilar el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso a presión reducida, el residuo se redisolvió en THF (15 ml). La disolución se añadió gota a gota a una disolución de carbonato de S-(4-aminofenil)-O-bencilo (402 mg) y trimetilamina (1,1 ml) en THF (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón. Tras la adición gota a gota, la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche en una atmósfera de argón. Después de la adición de metanol (30 ml) y de una disolución de hidróxido sódico 1 N (7,8 ml), la disolución se agitó en una atmósfera de argón durante 30 minutos. A la disolución se le añadió hidrocloreto de 5-(clorometil)-1-propil-1H-imidazol (333 mg), y la disolución resultante se agitó adicionalmente durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. Tras la adición de agua y la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato magnésico. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 hasta acetato de etilo) para obtener 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (Compuesto 1, 846 mg) en forma amorfa de color amarillento.

55 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89-1,01 (12H, m), 1,30-1,44 (2H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,06 (2H, d, J=7,6 Hz), 3,45-3,58 (4H, m), 3,80 (2H, t, J=5,0 Hz), 3,93 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,99 (2H, s), 4,15 (2H, t, J=5,0 Hz), 6,69 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,26-7,56 (10H, m), 7,72 (1H, s).

60 Análisis Elemental C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>OS, Calc. C, 72,32; H, 7,70; N, 8,23. Hallado. C, 72,11; H, 7,99; N, 8,14.

Ejemplo 2 (Ejemplo de Referencia; Preparación de los Compuestos 2 y 3)

65 Se añadió gota a gota una disolución de un 70% de ácido 3-cloroperbenzoico (217 mg) en diclorometano (10 ml) a una disolución de 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-te-

trahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (400 mg) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Después de agitar a -15 °C durante 1 hora, se añadió sulfuro de dimetilo (0,1 ml). La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Tras la adición de agua y la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo = 1 : 4 hasta acetato de etilo), y la recristalización a partir de hexano : acetato de etilo proporcionó cristales amarillos de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (Compuesto 2, 182 mg), y la recristalización a partir de hexano : acetato de etilo proporcionó cristales amarillos de 8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (Compuesto 3, 58 mg).

Compuesto 2 (Compuesto de Referencia)

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87-1,02 (12H, m), 1,30-1,80 (8H, m), 2,05-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,08 (2H, d, J=7,6 Hz), 3,52-3,59 (4H, m), 3,75-3,83 (4H, m), 4,02 (1H, d, J=14,4 Hz), 4,08-4,18 (3H, m), 6,57 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,28-7,85 (8H, m), 7,75 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,95 (1H, s).

Análisis elemental; C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S-0,5H<sub>2</sub>O, Calc. C, 69,76; H, 7,57; N, 7,94. Hallado. C, 69,67; H, 7,63; N, 7,81.

Compuesto 3 (no según la invención)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91-1,01 (12H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,08 (2H, d, J=7,5 Hz), 3,45-3,60 (4H, m), 3,81 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,33 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=9,3 Hz), 6,96 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,39-7,62 (7H, m), 7,77 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,10 (1H, s).

Análisis Elemental C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S-0,25H<sub>2</sub>O, Calc. C, 68,64; H, 7,38; N, 7,81. Hallado. C, 68,61; H, 7,51; N, 7,56.

Ejemplo 3 (Preparación de los Compuestos 4 y 5)

8-[4-(2-Butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (165 mg) se resolvió mediante el uso de CHIRAKCEL OJ, DI 50 mm × 500 mmL (hexano/etanol) para proporcionar (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (74 mg) (Compuesto 4) y (+)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (61 mg) (Compuesto 5).

Compuesto 4

[α]<sub>D</sub> = -130,4° (C = 0,440% en etanol).

Compuesto 5 (no según la invención)

[α]<sub>D</sub> = +127,5° (C = 0,467% en etanol).

Ejemplo 4 (Preparación del Compuesto 5)

A una disolución de (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (100 mg) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió una disolución de ácido oxálico (6,46 mg) en etanol (2 ml), tras lo cual el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (5 ml), y el disolvente se destiló de nuevo a presión reducida, tras lo cual se añadió acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se dejó reposar durante la noche protegida de la luz. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron adicionalmente con acetato de etilo (5 ml), tras lo cual se secaron a presión reducida para proporcionar (-)-8-[4-(2-butoxietoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida/oxalato (50 mg) en forma de cristales amarillos (Compuesto 6).

p.f. 139,5-141,5 °C.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,90-0,99 (12H, m), 1,32-1,45 (2H, m), 1,55-1,65 (4H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,50-3,60 (4H, m), 3,74-3,81 (3H, m), 3,86-4,06 (2H, m), 4,14 (2H, t, J= 5,7 Hz), 4,25 (1H, d, J= 14,7 Hz), 6,61 (1H, s), 6,84 (1H, d, J= 9,0 Hz), 6,95 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,38-7,46 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,83 (2H, d, J= 8,7 Hz), 8,43 (1H, s), 8,80 (1H, s).

Análisis elemental, C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S. Calc. C, 65,63; H, 6,92; N, 7,12. Hallado. C, 65,41; H, 7,11; N, 6,90.

[α]<sub>D</sub> = -158,9° (C = 0,450% en etanol).

## Ejemplo 5 (Preparación del Compuesto 7)

A una disolución de (-)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-1-benzazocin-5-carboxamida (100 mg) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió gota a gota una disolución de ácido metanosulfónico (9,31  $\mu$ l) en acetato de etilo (2 ml) con agitación enérgica, tras lo cual la mezcla se agitó durante la noche protegida de la luz. Los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron adicionalmente con acetato de etilo (5 ml), seguido de secado a presión reducida. Los cristales resultantes se recrystalizaron a partir de 2-butanona (4 ml) para proporcionar metanosulfonato de (-)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahydro-1-benzazocin-5-carboxamida (88,4 mg) en forma de cristales amarillos (Compuesto 7).

p.f. 145,5-147,5 °C.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,82-0,97 (12H, m), 1,29-1,39 (2H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 2,00-2,25 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,38-2,60 (2H, m), 3,10 (2H, d, J= 7,8 Hz), 3,30-3,60 (4H, m), 3,70 (2H, t, J= 4,8 Hz), 3,98 (2H, t, J= 6,6 Hz), 4,10 (2H, t, J= 4,8 Hz), 4,34 (1H, d, J= 15,0 Hz), 4,68 (1H, d, J= 15,0 Hz), 6,87 (1H, d, J= 8,7 Hz), 6,99 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,16 (1H, s), 7,42-7,60 (8H, m), 7,93 (2H, d, J= 8,7 Hz), 9,05 (1H, s), 10,18 (1H, s).

Análisis elemental  $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$  Calc. C, 63,61; H, 7,12; N, 7,06. Hallado. C, 63,21; H, 7,10; N, 6,96.

$[\alpha]_D = -191,9^\circ$  (C = 0,512% en etanol).

## Ejemplo de Referencia 1

Se sometió a reflujo a una suspensión de un 85% de hidróxido potásico (36,6 g), y bromuro de tetrabutilamonio (9,1 g) en tolueno (400 ml) durante la noche en un aparato Dean Stalk. Después, se añadió una disolución de 2-piperidona (50,0 g) y yodoisobutano (120,7 g) en tolueno (150 ml) gota a gota a 115 °C a la disolución anterior. Tras la adición gota a gota, la mezcla se sometió a reflujo durante otras 2,5 horas, y después se enfrió y se filtró para eliminar la materia insoluble. El filtrado se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato magnésico. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener un aceite amarillo de 1-isobutil-2-piperidona (9,3 g).

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,89 (6H, d, J=6,9 Hz), 1,75-1,82 (4H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 3,19 (2H, d, J=7,8 Hz), 3,24-3,28 (2H, m).

## Ejemplo de Referencia 2

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-isobutil-2-piperidona (8,8 g) y disolución acuosa de ácido metanosulfónico (10,9 g/19 ml) a 110 °C durante 3 días. A la mezcla que se había enfriado previamente a temperatura ambiente, se le añadió agua (10 ml) y carbonato sódico (18,0 g) lentamente. Después, tras calentar la mezcla a 50 °C durante 1 hora, se añadió DMSO (13 ml). La mezcla resultante se calentó a 135 °C, y después se añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (11,5 g) en DMSO (15 ml). Después de agitar a 135 °C durante 6 horas, la mezcla se enfrió a 0 °C, y la mezcla se ajustó a pH 2,5 mediante el uso de ácido clorhídrico 6 N. Tras extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 hasta acetato de etilo) para obtener un aceite marrón de ácido 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoico (15,3 g).

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,52-1,59 (4H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,10-3,23 (2H, m), 7,04 (1H, d, J=8,8), 7,54 (1H, dd, J=8,8, 2,6 Hz), 7,88 (1H, d, J=2,6 Hz), 10,23 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 3

A una suspensión de ácido 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoico (15,0 g), carbonato potásico (7,0 g) en DMF (50 ml) se le añadió gota a gota una disolución de yodometano (8,4 g) en DMF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición de agua, la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 hasta hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener un aceite marrón de 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoato de metilo (13,1 g).

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,52-1,55 (4H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,21-2,29 (2H, m), 2,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,10-3,20 (2H, m), 3,64 (3H, s), 7,04 (1H, d, J=8,7), 7,54 (1H, dd, J=8,7, 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J=2,4 Hz), 10,22 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 4

5 A una disolución de 5-(4-bromo-2-formil-N-isobutilanilino)pentanoato de metilo (10,0 g) en carbonato de dimetilo (250 ml) se le añadió una disolución en metanol de un 28% de metóxido sódico (6,8 g), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obtener un aceite amarillo de 8-bromo-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxilato de metilo (8,6 g). Se agitó una suspensión de 8-bromo-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxilato de metilo (5,0 g), ácido 4-(2-butoxi)fenilbórico (4,8 g) y carbonato potásico (5,6 g) en tolueno (60 ml), etanol (6,0 ml) y agua (6,0 ml) durante 30 minutos en una atmósfera de argón. Tras la adición de tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0,9 g), la mezcla se calentó a 105 °C durante 3 horas en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió, seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato magnésico. Tras destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para obtener un aceite amarillo de 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxilato de metilo (5,43 g). El aceite se redisolvió en THF (50 ml) y metanol (50 ml). A la disolución se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (23 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3,5 días. La mezcla se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de agua, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. Tras la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato magnésico. Tras destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se recrystalizó a partir de diisopropiléter-acetato de etilo para obtener cristales amarillos de ácido 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxílico (1,04 g).

25 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89-1,01 (9H, m), 1,30-1,68 (6H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 3,07 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,45-3,58 (4H, m), 3,80 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,15 (2H, t, J=4,8 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,33-7,46 (4H, m), 8,01 (1H, s).

30 Análisis elemental; C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>, Calc. C, 74,47; H, 8,26; N, 3,10. Hallado. C, 74,40; H, 8,45; N, 2,71.

## Ejemplo de Referencia 5

35 Se disolvió 4-amino tiofenol (2,5 g) en agua (2,5 ml) e isopropanol (10 ml), y se le añadió trietilamina (5,5 ml). La mezcla se enfrió a -15 - -10 °C.

40 Se le añadió gota a gota una disolución de hidrocloreto de 5-(clorometil)-1-propil-1H-imidazol (3,9 g) en agua (2,5 ml) a -15 - -10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de destilar el isopropanol a presión reducida, se añadió metil isobutil cetona (25 ml), y la capa orgánica se lavó con agua. Se añadió carbono activado (0,1 g) a la capa orgánica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se concentró y se disolvió en metil isobutil cetona (30 ml).

45 Por separado, se disolvió ácido di-p-toluoil-(D)-tartárico (7,7 g) en una disolución mixta de tolueno (90 ml) y metil isobutil cetona (60 ml), y se añadió agua (3,6 ml) a la disolución. Después, la disolución anterior en metil isobutil cetona se añadió lentamente gota a gota a lo largo de 2 horas. Después de agitar durante 1 hora, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (6,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (30 ml) para proporcionar di-p-toluoil-D-tartarato de (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfonil]fenilamina monohidrato (7,1 g, 53%).

## Ejemplo de Referencia 6

55 A di-p-toluoil-D-tartarato de (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfonil]fenilamina monohidrato (5 g) se le añadió ácido clorhídrico 1 N (25 ml) y acetato de etilo (15 ml) para llevar a cabo una extracción inversa. A la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de carbonato potásico del 25% (25 ml) (pH 9) y la mezcla se extrajo con 25 ml de acetato de etilo - IPA (4 : 1) tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml) y se secó con sulfato magnésico. El disolvente se destiló para proporcionar (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfonil]-fenilamina.

## Ejemplo de Referencia 7

60 A una disolución de ácido 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxílico (90 g) en THF (7,5 ml) se le añadió DMF (460 mg), seguido por la adición de cloruro de tionilo (24,9 g) gota a gota a 10 - 15 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos.

65 Por separado, a una disolución de (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfonil]fenilamina en THF (540 ml) se le

añadió piridina (55,18 g), y la mezcla se ajustó a 5 °C o menos. Después, la disolución de cloruro de ácido anterior se añadió gota a gota a 5 °C o menos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,8 horas. Se añadió agua (540 ml) y una disolución acuosa de ácido cítrico del 20% (360 ml), y el THF se destiló a presión reducida, tras lo cual la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a su vez con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, tras lo cual se destiló el disolvente. Al material residual se le añadió acetonitrilo (720 ml) y acetato de etilo (720 ml), y después se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (18,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar metanosulfonato de (-)-8-[4-(2-butoxi-etoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxiamida en forma de cristales amarillos (141,8 g, 94,4%).

## Ejemplo Experimental

### (1) Clonación del receptor de quimiocinas CCR5 humano

La clonación del gen CCR5 se llevó a cabo a partir de cADN de bazo humano mediante un método de PCR. Mediante el uso del cADN (0,5 ng) de bazo (Toyobo, QUICK-Clone cDNA) como molde genético, se prepararon grupos de cebadores consultando la secuencia de nucleótidos del gen CCR5 descrita por Samson et al. (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)), es decir,

SEQ ID N°: 1 (longitud de la secuencia: 34; tipo de secuencia: ácido nucleico; cadena: simple; topología: lineal; tipo de secuencia: otro ácido nucleico, ADN sintético) descrita en Ejemplo Experimental (1) del documento WO 99/32100, y

SEQ ID N°: 2 (longitud de la secuencia: 34; tipo de secuencia: ácido nucleico; cadena: simple; topología: lineal; tipo de secuencia: otro ácido nucleico, ADN sintético) descrita en Ejemplo Experimental (1) del documento WO 99/32100,

(25 pmol, respectivamente), y TaKaRa EX Taq (Takara Shuzo), y se llevó a cabo la reacción de PCR en un DNA Thermal Cycler 480 (Perkin Elmer). Condiciones de la reacción: 30 ciclos de 95 °C durante 1 minuto, 60 °C durante 1 minuto, y 75 °C durante 5 minutos. Los productos de la PCR se sometieron a electroforesis en gel de agarosa, y se recogieron fragmentos de ADN de alrededor de 1,0 kb. El gen CCR5 se clonó mediante el uso del equipo Original TA Cloning Kit (Funakoshi).

### (2) Preparación de un plásmido de expresión de CCR5 humano

Después de digerir los plásmidos obtenidos anteriormente mediante las enzimas de restricción XbaI (Takara Shuzo) y BamHI (Takara Shuzo), se recogieron fragmentos de ADN de alrededor de 1,0 kb mediante electroforesis en gel de agarosa. Los fragmentos de ADN y un plásmido de expresión para células animales pcDN A3.1 (Funakoshi), que se había digerido previamente con XbaI y BamHI, se mezclaron y se ligaron mediante el equipo DNA Ligation Kit Ver.2 (Takara Shuzo). La transformación de células competentes de E. coli JM109 (Takara Shuzo) proporcionó el plásmido pCKR5.

### (3) Introducción del plásmido de expresión de CCR5 humano en células CHO-K1 y expresión del mismo

Se recogieron las células CHO-K1 cultivadas en un matraz de cultivo de tejidos de 750 ml (Becton Dickinson) mediante el uso del medio Ham F12 (Nihon Pharm.) que contenía un 10% de suero bovino fetal (Lifetech Oriental) mediante el uso de 0,5 g/L de tripsina-0,2 g/L de EDTA (Lifetech Oriental). Las células se lavaron con PBS (Lifetech Oriental), se centrifugaron (1000 rpm, 5 minutos), y se resuspendieron en PBS. El ADN se introdujo en las células mediante el uso de un Gene Pulser (BioRad) según las siguientes condiciones. Concretamente, se colocaron  $8 \times 10^6$  células y 10 µg de plásmido de expresión CCR5 humano pCKR5 en una cubeta de 0,4 cm de separación, y la mezcla se sometió a electroporación en unas condiciones de voltaje eléctrico de 0,25 kV, y una capacidad de menos de 960 µF.

Después, las células se transfirieron a medio Ham F12 que contenía un 10% de suero bovino fetal. Tras la incubación durante 24 horas, las células se recogieron, se centrifugaron, y se resuspendieron en medio Ham F12 que contenía un 10% de suero bovino fetal y Geneticina (Lifetech Oriental) a una concentración de 500 µg/ml. Las células se diluyeron a una concentración de  $10^4$  células/ml, y se inocularon en una placa de 96 pocillos (Becton Dickinson), para obtener células resistentes a Geneticina.

Las células resistentes a Geneticina se cultivaron en una placa de 96 pocillos (Becton Dickinson), y se seleccionaron las células que expresaban CCR5 a partir de las células resistentes. Concretamente, en un tampón de ensayo (medio Ham F12 que contenía un 0,5% de BSA, y HEPES 20 mM (Wako Pure Chemical Ind., pH 7,2)), que contenía [ $^{125}$ I]-RANTES 200 pM (Amersham) como ligando, las células se sometieron a una reacción de unión a temperatura ambiente durante 40 minutos. La placa de pocillos que contenía las células se lavó con PBS helado, se le añadió NaOH 1 M en una cantidad de 50 µl/pocillo y se agitó. Las células a las que el ligando se unió de manera específica, es decir, las células CCR5/CHO, se seleccionaron mediante la medida de la radiactividad en un contador y.

## (4) Evaluación de los compuestos basada en la actividad antagonista de CCR5

5 Las células CCR5/CHO se inocularon en una microplaca de 96 pocillos a una concentración de  $5 \times 10^4$  células/pocillo, y se cultivaron durante 24 horas. Tras la eliminación del medio mediante aspiración, a cada pocillo se le añadió un tampón de ensayo que contenía un compuesto de ensayo (1  $\mu$ M), y ( $^{125}$ I)/RANTES (Amersham) se usó como ligando a una concentración de 100 pM. La mezcla se sometió a la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos. Tras la eliminación del tampón de ensayo mediante aspiración, cada pocillo se lavó con PBS frío dos veces. Después, se añadieron 200  $\mu$ l de MicroScint 20 (Packard) a cada pocillo, y se midió la radiactividad de cada pocillo mediante un TopCount (Packard).

10 Según el método anterior, se determinaron las proporciones de inhibición respecto de la unión a CCR5 de los compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto N°	Proporción de Inhibición de la Unión (%)
1	98
2	100
3	99
7	98

15 Ejemplo de Formulación 1 (cápsulas)

(1) metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida	40 mg
(2) lactosa	61 mg
(3) celulosa microcristalina	18 mg
(4) estearato magnésico	1 mg
contenido de 1 cápsula	120 mg

Después de mezclar (1), (2), (3) y (4), la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida, o una sal de la misma, para el uso en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades diabéticas, dolor crónico, enfermedades inflamatorias, enfermedades arterioescleróticas, artritis reumatoide crónica, y reestenosis.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la sal es la sal de hidrocloreuro.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la sal es la sal de metanosulfonato.
- 15 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico (LES), paquidermia, poliartritis, miastenia gravis, y esclerosis múltiple.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la enfermedad diabética se selecciona del grupo que consiste en diabetes insulino-dependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, y neuropatía diabética.
- 20 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en retinopatía, inflamación posquirúrgica y postraumática, remisión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, y enfermedades oftálmicas inflamatorias.
- 25 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las enfermedades arterioscleróticas se seleccionan del grupo que consiste en aterosclerosis, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, y arteriosclerosis periférica.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo, excipiente, y/o diluyente farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades diabéticas, dolor crónico, enfermedades inflamatorias, enfermedades arterioscleróticas, artritis reumatoide crónica, y reestenosis.
- 35 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende además un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fármacos de biguanida, fármacos de sulfonilurea, inhibidores de la alfa-glucosidasa, fármacos para las complicaciones diabéticas, agentes de mejora de la resistencia a la insulina, y otros fármacos antidiabéticos.
- 40 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 ó 9 que comprende además un fármaco seleccionado del grupo que consiste en tolbutamida, clorpropamida, glicopiramida, acetohexamida, tolazamida, glibenclamida, glibuzol, hidrocloreuro de metformina, hidrocloreuro de buformina, voglibosa, acarbosa, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, nateglinida, familia de la insulina, glucagón, epalrestat, ácido tióctico, kinedak, penfill, humulin, euglucon, glimicron, daonil, novolin, monotard, dimelin, rastinona, bacilcon, deamelin S, y la familia de Iszilin.
- 45 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la sal es la sal de hidrocloreuro.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la sal es la sal de metanosulfonato.
- 50 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8, 11 y 12, en la que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico (LES), paquidermia, poliartritis, miastenia gravis, y esclerosis múltiple.
- 55 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8, 11 y 12, en la que la enfermedad diabética se selecciona del grupo que consiste en diabetes insulino-dependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, y neuropatía diabética.
- 60 15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8, 11 y 12, en la que las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste en retinopatía, inflamación posquirúrgica y postraumática, remisión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, y enfermedades oftálmicas inflamatorias.
- 65 16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8, 11 y 12, en la que las enfermedades arterioscleróticas se seleccionan del grupo que consiste en aterosclerosis, aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, y arteriosclerosis periférica.
17. Un método para producir la sal de metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il)-metil]sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida, y dicho método comprende las etapas de

- añadir DMF a una disolución de ácido 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxílico en THF,
- añadir gota a gota cloruro de tionilo,
- 5 para formar una disolución de cloruro de ácido con agitación;
- añadir piridina a una disolución de (-)-4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil]fenilamina en THF,
- ajustar la temperatura de la mezcla a 5 °C o menos y agitarla;
- añadir gota a gota la disolución anterior de cloruro de ácido a una temperatura de 5 °C o menos y agitar la mezcla a esta temperatura,
- 10 - añadir agua y una disolución acuosa de ácido cítrico,
- eliminar mediante destilación el THF a presión reducida,
- extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo,
- lavar el extracto con agua, disolución acuosa de bicarbonato sódico y agua,
- eliminar mediante destilación el disolvente;
- 15 - añadir acetonitrilo y acetato de etilo al material residual,
- añadir gota a gota ácido metanosulfónico,
- agitar la mezcla a temperatura ambiente,
- recoger los cristales precipitados de la sal de metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[1-(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida.