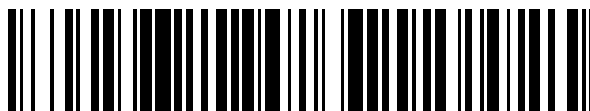


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 766**

51 Int. Cl.:
A61K 45/00 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01) **C07D 213/79** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07714807 .0**
- 96 Fecha de presentación: **22.02.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1992361**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **Remedio o preventivo para úlcera digestiva**

30 Prioridad:
24.02.2006 JP 2006048914

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2012

73 Titular/es:
**ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME,
CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:
**KAWAKAMI, Masakatsu;
KETO, Yoshihiro;
IKEDA, Ken;
FUKUDA, Mari y
SATO, Junji**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 383 766 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

Remedio o preventivo para úlcera digestiva

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de úlcera digestiva, que comprende un inhibidor de xantina oxidasa de estructura no purínica de fórmula (I) como un principio activo, en particular a una composición farmacéutica para tratamiento o prevención de úlcera que se forma en el tracto digestivo por el ataque al mismo tal como ácidos gástricos, pepsina, estrés, *Helicobacter pylori*, AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), etc.

Antecedentes de la técnica

15 La úlcera digestiva indica una úlcera en la que el defecto parcial del tejido epitelial en la capa mucosa de un tracto digestivo ha alcanzado profundidad. La consideración básica para las razones de la patogénesis es una teoría del equilibrio que indica que el equilibrio entre el factor agresivo tal como ácido gástrico, pepsina, estrés, *Helicobacter pylori*, AINE, etc. y los factores protectores de la membrana mucosa para los tractos digestivos, es decir, el equilibrio de la función de barrera mucosa/mucus y flujo sanguíneo/microcirculación, factor de crecimiento y prostaglandina puede perderse para formar una úlcera (Chiryogaku, 2005; 39(5): 8-10; Can. J. Gastroenterol., Nov 1999.; 13(9): 753-9). Se ha considerado que los principales sitios patogénicos de este trastorno son el tracto digestivo superior tal como estómago y duodeno; pero con el desarrollo técnico reciente de endoscopias capsulares, endoscopias de doble globo, etc., se ha conocido que algunas úlceras pueden formarse incluso en el intestino delgado que hasta el momento ha sido difícil de inspeccionar (World J. Gastroenterol., 21 Ago; 2005; 11 (31): 4861-4). Sin embargo, se ha indicado que la administración del inhibidor de bomba de protones, que es una medicina convencional para una úlcera gástrica/duodenal, no es eficaz para una úlcera del intestino delgado (Gastroenterology, Mayo de 2005; 128(5): 1172-8). A partir de estos, se desea una composición farmacéutica que tenga un mecanismo ampliamente eficaz para úlceras digestivas no limitadas solamente a estómago/duodeno.

30 Se conoce alopurinol como un agente para tratar gota e hiperuricemia, y este compuesto inhibe xantina oxidasa para mostrar de este modo la acción de reducción del nivel de ácidos úrico en suero (Am. J. Manag. Care., Nov. 2005; 11(Supl. 15): S451-8). Por otro lado, el compuesto tiene una estructura derivada de ácido nucleico (estructura de tipo purina), y se han indicado muchos efectos secundarios, que se considera que están basados en la inhibición del metabolismo de ácido nucleico (Am. J. Med. Ene. 1984; 76(1):47-56; Isr. Med. Assoc. J., Oct. 2005; 7(10): 656-60; Biol. Pharm. Bull., Ago. 1999; 22(8): 810-5). Por lo tanto, recientemente, el desarrollo de un inhibidor de xantina oxidasa de estructura no de ácido nucleico se ha estudiado mucho; y, por ejemplo, se mencionan derivados de ácido fenilazol-carboxílico tales como derivados de 2-feniltiazol (Referencias de Patente 1 a 3), derivados de 3-fenilisotiazol (Referencia de Patente 4 y Referencia de Patente 5), derivados de fenilpirazol (Referencia de Patente 6, Referencia de Patente 7 y Referencia de Patente 8), derivados de 2-feniloxazol (Referencia de Patente 9), derivados de 2-fenilimidazol (Referencia de Patente 9). No hay informes que muestren la indicación de estos inhibidores de xantina oxidasa para úlcera digestiva.

45 Algunos informes indican que el alopurinol es eficaz para modelos con úlceras digestivas superiores e inferiores a una dosis de nivel extremadamente alto (Referencias No de Patente 1 a 3). La Referencia No de Patente 1 tiene una descripción que analiza que el alopurinol tiene un efecto inhibidor de xantina oxidasa y expresa el efecto inhibiendo la producción de radicales libres. Existe un informe de ensayo clínico que dice que una combinación de alopurinol y cimetidina potencia el efecto de la curación de úlcera duodenal (Referencia No de Patente 4). Por otro lado, hay un informe que dice que el alopurinol no inhibe úlcera de AINE a una dosis clínica para seres humanos (Referencia No de Patente 5). Además, también se ha indicado que el alopurinol tiene una estructura de tipo purina, y su estructura en sí misma tiene una fuerte acción de eliminación de radicales libres (Referencia No de Patente 6). Como en lo anterior, la eficacia y el mecanismo funcional de alopurinol para modelos animales con úlcera digestiva no está claro.

Referencia de Patente 1:	Publicación Internacional WO 92/09279
Referencia de Patente 2:	JP-A 2002-105067
Referencia de Patente 3:	Publicación Internacional WO 96/31211
Referencia de Patente 4:	JP-A 57-85379
Referencia de Patente 5:	JP-A6-211815
Referencia de Patente 6:	JP-A 59-95272
Referencia de Patente 7:	Publicación Internacional WO 98/18765
Referencia de Patente 8:	JP-A 10-310578
Referencia de Patente 9:	JP-A 6-65210

- Referencia No de Patente 1: Biochemical Pharmacology, 2003, Vol. 65, pp. 683-695
- Referencia No de Patente 2: Digestive Diseases and Sciences, 1998, Vol. 43, N° 9 (número extraordinario, Sept. 1998), pp. 30S-34S
- Referencia No de Patente 3: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1995, Vol. 21, pp. 154-157
- Referencia No de Patente 4: Journal of Surgical Research, 1994, Vol. 56, N° 1, pp. 45-52
- Referencia No de Patente 5: Gut, 1996, Vol. 38, pp. 518-524
- Referencia No de Patente 6: FEBS LETTERS, 1987, Vol. 213, N° 1, pp. 23-28

Descripción de la invención

Problemas que la invención va a resolver

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para tratar o prevenir úlcera digestiva, que es eficaz también para úlcera en intestino delgado en la que los inhibidores de secreción gástrica tales como inhibidores de bomba de protones no ejercen efecto y que es superior al alopurinol en eficacia y seguridad.

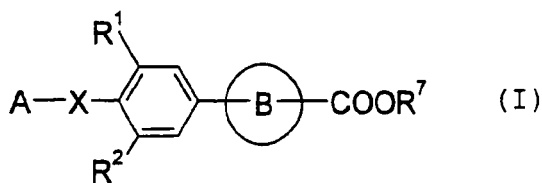
10 Medio para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos y, como resultado, descubrieron que un inhibidor de xantina oxidasa no purínico de fórmula (I) muestra un efecto antiulceroso más fuerte frente a alopurinol que tiene un efecto de eliminación de radicales basado en una estructura de tipo purina y muestra un excelente efecto de tratamiento para úlcera gástrica tal como úlcera de AINE y se ha completado la presente invención. Las Referencias No de Patente 1 a 3 mencionadas anteriormente describen que el alopurinol es eficaz para un modelo con úlcera digestiva pero no muestra la eficacia para seres humanos (Referencia No de Patente 1), y los modelos animales requieren una gran cantidad de administración de 100 mg/kg. Sin embargo, puesto que el alopurinol tiene una estructura de tipo purínico, se han indicado sus efectos secundarios (Am. J. Med., Ene. 1984; 76(1): 47-56; Isr. Med. Assoc. J., Oct. 2005; 7(10): 656-60; Biol. Pharm. Bull., Ago. 1999; 22(8): 810-5), y una dosis alta de 100 mg/kg eficaz para modelos con úlcera digestiva no puede emplearse en la práctica clínica. La Referencia No de Patente 4 anteriormente mencionada describe que una combinación de alopurinol y cimetidina potenció el efecto del tratamiento de úlcera duodenal humana. Por otro lado, la Referencia de Patente anteriormente mencionada 5 describe que el alopurinol no inhibió úlcera inducida por AINE en seres humanos. Además, se ha conocido hasta el momento que el alopurinol tiene una fuerte acción de eliminación de radicales basada en la estructura de tipo purina (Referencia No de Patente 6), pero no está claro en qué se basa el efecto de supresión de úlcera digestiva en animales. En consecuencia, no se ha observado específicamente uso de un compuesto que tenga solamente un efecto inhibidor de xantina oxidasa para tratamiento de úlcera digestiva. Los presentes inventores han descubierto que un grupo de compuestos que no tenga una estructura de tipo purina pero que tenga una actividad de inhibición de xantina oxidasa que difiera del tipo de alopurinol muestra un excelente efecto para tratamiento de úlcera gástrica incluso aunque no tenga un efecto de eliminación de radicales basado en la estructura, y han completado la presente invención.

Los compuestos descritos en los Ejemplos de Preparación posteriormente en este documento se describen en solicitudes de patente presentadas por el presente solicitante de patente antes de la presente solicitud de patente (publicaciones de PCT N° WO 2006/022374, WO 2006/022375 y solicitud de PCT PCT/JP2006/320061). Estas solicitudes de patente describen la susceptibilidad de aplicación para enfermedades autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino, pero no tienen ninguna descripción que se refiera a la susceptibilidad de aplicación a úlcera digestiva hallada en la presente solicitud.

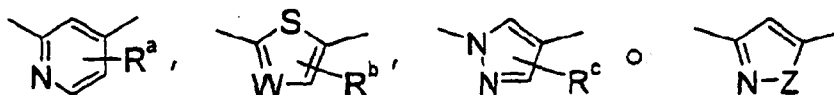
40 La presente invención también se refiere a un agente para su uso en un método para tratar o prevenir úlcera digestiva, que comprende un inhibidor de xantina oxidasa no purínico como un principio activo, en el que inhibidor es un ácido carboxílico derivado de la siguiente fórmula (I) o una sal de la misma:

[Fórmula 1]



(donde los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

- 5 R¹: H o halógeno,
 R²: -CN, -NO₂, halógeno C₁-C₆ alquilo o -CO-alquilo C₁-C₆,
 A: alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, -Y-cicloalquilo, -Y-grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, -Y-grupo heterocíclico saturado que contiene oxígeno, -Y-arilo opcionalmente condensado o -Y-heteroarilo;
 10 en el alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y el alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo G1; y el cicloalquilo, el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y el grupo heterocíclico saturado que contiene oxígeno puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre alquilo inferior y el siguiente grupo G1; y el arilo opcionalmente condensado y el heteroarilo pueden estar
 15 sustituidos con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo G2;
 grupo G1: hidroxilo, -CN, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, -NR³R⁴, -(CO)NR³(R⁴)₁-CO₂-R⁵ y halógeno, grupo G2: halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆, -O-R⁵, O-halógeno-alquilo C₁-C₆, -O-CO-R⁵, -O-bencilo, -O-fenilo, -NR³R⁴, -NH-CO-R⁵, -CO₂-R⁵, -CO-R⁵, -CO-NR³R⁴, -CO-fenilo, -S-R⁵, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -SO₂-fenilo, -NH-SO₂-naftaleno-NR³R⁴, fenilo, cicloalquilo y alqueno C₁-C₆-O-R⁵;
 20 R⁵: H o alquilo C₁-C₆;
 R³ y R⁴: iguales o diferentes, representando cada uno H o alquilo C₁-C₆, y R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico, monocíclico saturado que contiene nitrógeno;
 Y: enlace, alqueno C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -(alqueno C₁-C₆)-O- o -(alqueno C₁-C₆)-O-(alqueno C₁-C₆)-;
 25 X: enlace, -O-, -N(R⁶)- o -S-;
 R⁶: H o alquilo C₁-C₆,
 anillo B: un grupo divalente representado por una de la siguientes fórmulas:



en las que los símbolos en las fórmulas tiene los siguientes significados:

- 30 W: CH o N,
 Z: O, S o NR^d,
 R^a a R^c: H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o halógeno, y
 R^d: H o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; y
 35 R⁷: H o alquilo C₁-C₆, y lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento). La expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

La presente invención incluye adicionalmente las siguientes realizaciones:

- 40 [1] Un agente para tratar o prevenir úlcera digestiva; que comprende un inhibidor de xantina oxidasa no purínico como un principio activo, que se administra a un paciente al que se está administrando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
 [2] Una preparación combinada que contiene un inhibidor de xantina oxidasa no purínico de Fórmula (I) y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

45 Efectos de la invención

- La composición farmacéutica de la presente invención es útil como un agente para tratar o prevenir úlcera que se ha formado en el tracto digestivo por el ataque de ácido gástrico, pepsina, estrés, *Helicobacter pylori*, AINE, etc. La composición farmacéutica de la presente invención es más ventajosa para agentes de tratamiento de úlceras convencionales tales como inhibidores de bomba de protones, porque es eficaz incluso para úlcera en intestino delgado, para la que los agentes de tratamiento de úlcera duodenal/gástrica que inhiben la secreción de ácidos

gástricos tales como inhibidores de bombas de protones son ineficaces.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

5 La presente invención se describe en detalle a continuación en este documento.

“Úlcera digestiva” indica una úlcera en la que el defecto parcial del tejido epitelial en la capa mucosa de un tracto digestivo ha alcanzado profundidad. En particular, significa una úlcera formada en un tracto digestivo por el ataque de ácido gástrico, pepsina, estrés, *Helicobacter pylori*, AINE, etc. “Úlcera digestiva” difiere en gran medida de una úlcera formada en un tracto digestivo en enfermedades autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino. “Úlcera digestiva superior” significa la úlcera digestiva anteriormente mencionada que se forma en el esófago, estómago y duodeno; y “úlcera digestiva inferior” significa la úlcera digestiva anteriormente mencionada que se forma en intestino delgado e intestino grueso. El agente para tratar o prevenir úlcera digestiva de la presente invención es un agente para el tratamiento o prevención de la “úlcera digestiva” anteriormente mencionada y de forma especialmente preferible, es un agente para tratar úlcera digestiva en intestino delgado para la que no puede esperarse el efecto de tratamiento de inhibidores de secreción gástrica convencionales.

“No purínico” significa que el compuesto no tiene esqueleto de purina en la molécula. En esta descripción, el esqueleto de purina significa un esqueleto de anillo de un anillo de hidrocarburo insaturado bicíclico formado a través de condensación de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros, que contiene cuatro átomos de nitrógeno. El esqueleto de purina incluye “purina”, que es la estructura básica del nucleósido purina, o que es, “un esqueleto de anillo formado a través de condensación de un anillo de piridina y un anillo de imidazol”, y además, análogos que difieren en la posición del átomo de nitrógeno, por ejemplo, pirazolopirimidina, etc. En consecuencia, “inhibidor de xantina oxidada no purínico” es un inhibidor de xantina oxidasa que no tiene el esqueleto de purina anteriormente mencionado en la molécula, y significa otros inhibidores de xantina oxidasa distintos de inhibidores de xantina oxidasa que tienen esqueleto de purina (inhibidores de xantina oxidasa de tipo purínico) tales como alopurinol u oxipurinol. El inhibidor de xantina oxidasa no purínico no tiene una estructura de tipo purina, y por lo tanto difiere del inhibidor de xantina oxidada de tipo purina en la forma de la inhibición enzimática y, además, tiene una característica común porque el efecto secundario derivado de la estructura es débil. El inhibidor de xantina oxidasa no purínico es un compuesto de la anterior fórmula (I).

En caso de que el agente para tratar o prevenir úlcera digestiva de la presente invención se use como preparaciones combinadas o combinaciones farmacológicas con AINE para reducir el efecto secundario de AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), el AINE incluye compuestos de ácido salicílico (aspirina, ácido salicílico), compuestos de ácido antranílico (ácido mefenámico), compuestos de ácido fenilacético (diclofenaco, fenbufeno), compuestos de ácido indolacético (indometacina, sulindac), compuestos de ácido isoxazol-acético (mofezolac), compuestos de ácido piranoacético (etodolac), compuestos de naftaleno (nabumetona), compuestos de ácido propionilacético (ibuprofeno, quetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, zaltoprofeno), compuestos de oxicam (piroxicam, meloxicam, lornoxicam) y fármacos antiinflamatorios básicos (clorhidrato de tiaramida, emorfazona), etc. Además, también se mencionan AINE descritos en Konnichinochiryoyaku, 2005, pp. 86-115 (Nankodo); Drugs 49(1): 51 -70,1995; y Drugs 52 (Supl. 5): 13-23,1996. Sin embargo, los AINE no están limitados a estos y pueden incluir cualquier otro que pueda inducir ulceración por su administración.

Alquilo C₁₋₆ es, preferiblemente un alquilo lineal, tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, y alquilo ramificado, tal como isopropilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo. Se prefiere más alquilo C₁₋₄; e incluso se prefieren más metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo. C₁₋₆ es alquileo, preferiblemente alquileo lineal, tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y alquileo ramificado, tal como propileno, etiltileno, 1,2-dimetiltileno, 1,1,2,2-tetrametiltileno. Se prefiere más alquileo C₁₋₄. El alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como A es preferiblemente etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, isopentilo, neopentilo.

“Alquenilo” es un grupo que tiene al menos un doble enlace en cualquier posición de “alquilo”, preferiblemente alquenilo C₂₋₈, más preferiblemente alquenilo C₂₋₈ al menos 3 ramificaciones, e incluso más preferiblemente alquenilo C₃₋₆ que tenga un doble enlace. Alquileo C₂₋₆ es un grupo que tiene al menos un doble enlace en cualquier posición, preferiblemente propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, 1,3-butadienileno, más preferiblemente alquenileno C₃₋₄.

El alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono para A es preferiblemente propenilo, butenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 1,3-butadienilo, isoprenilo, 3,3-dimetilpropen-2-ilo.

“Halógeno” indica F, Cl, Br e I. Preferiblemente, es F y Cl. “Halógeno-alquilo C_{1-C6}” significa alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un halógeno y es preferiblemente alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un F, más preferiblemente trifluorometilo.

“Cicloalquilo” es un grupo de anillo hidrocarburo saturado C₃₋₁₀, y puede estar puenteado. Se prefiere cicloalquilo C₃₋₈; se prefieren más ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo; e incluso se prefieren más ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

“Ariilo” es un grupo de anillo hidrocarburo aromático de monocíclico a tricíclico C₆₋₁₄, y es preferiblemente fenilo y naftilo, más preferiblemente fenilo. “Ariilo opcionalmente condensado” es una expresión genérica para el “ariilo”

mencionado anteriormente y, además, para fenilo condensado con un heteroanillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de O, y fenilo condensado con un anillo hidrocarburo saturado C₃₋₈. "Ariilo opcionalmente condensado" es preferiblemente fenilo condensado con al menos un anillo seleccionado entre tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxapina, ciclohexano y ciclopentano, o fenilo no condensado, y es más preferiblemente fenilo no condensado.

"Heteroarilo" es un término genérico para un grupo de anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N (heteroarilo monocíclico) y heteroarilo bicíclico o tricíclico construido a través de la condensación de los anillos heteroarilo monocíclicos o la condensación de un anillo benceno y un anillo heteroarilo monocíclico. El heteroarilo monocíclico es preferiblemente piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo, más preferiblemente tienilo, furilo, piridilo, pirrol-3-ilo y pirazol-4-ilo. El heteroarilo bicíclico es preferiblemente benzotienilo, benzofurilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo y ftalazinilo, más preferiblemente benzotienilo, benzofurilo, indazolilo e indolilo. El heteroarilo tricíclico es preferiblemente carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo y dibenzo[b,d] tienilo.

En el "heteroarilo" mencionado anteriormente, el átomo S del anillo puede oxidarse para formar un óxido o dióxido, o N puede oxidarse para formar un óxido.

El heteroarilo monocíclico del anillo B es preferiblemente piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo, más preferiblemente piridilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo e isoxazolilo. El "heteroarilo monocíclico del anillo B" mencionado anteriormente se describe según una nomenclatura de un grupo monovalente por razones de comodidad, pero el grupo cíclico es un grupo divalente que enlaza a un anillo benceno y un grupo carboxilo.

"Grupo heterocíclico saturado que contiene oxígeno" es un grupo heterocíclico monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de O, y es preferentemente oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo. "Grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" es un grupo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de N y que opcionalmente contiene adicionalmente un heteroátomo de N, S y O (grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno), o un grupo construido a través de la condensación del grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno con un anillo benceno. Se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, azocanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo y dihydrobenzoxazinilo. Se prefieren más pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo y morfolinilo.

En el "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" mencionado anteriormente, el átomo S del anillo puede oxidarse para formar un óxido o dióxido, o N puede oxidarse para formar un óxido. En este caso, además, un átomo de carbono puede estar sustituido con un grupo oxo.

A continuación se describen realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) como un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención.

- 1) Preferiblemente, B es un grupo cíclico seleccionado entre anillos de piridina, tiofeno, tiazol y pirazol.
- 2) Más preferiblemente, el compuesto de 1) anterior en el que X es -O- y A es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con un grupo de G1; el compuesto de 1) anterior en el que X es un enlace y A es un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo de G1; o el compuesto de 1) anterior, en el que X es un enlace y A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo de G2.
- 3) Más preferiblemente, el compuesto de 1) anterior, en el que X es -O- y A es alquilo C₁₋₆; el compuesto de 1) anterior, en el que X es un enlace y A es un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno; o el compuesto de 1) anterior en el que X es un enlace y A es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo de G2.
- 4) Como otra realización preferida del compuesto de 1) anterior, en el que R¹ es H, R² es CN, R⁷ es H, R^a a R^c son H o metilo, X es -O- o un enlace, A es "-O-alquilo inferior", fenilo sustituido, fenilo o alquilo C₁₋₆.
- 5) Más preferiblemente, un compuesto seleccionado entre ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotínico, ácido 5-(2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 1-(2-cianobifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico, 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y ácido 1-(3-ciano-4-neopentiloxifenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

El grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno es preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo o morfolinilo. Son grupos preferidos de G2, halógeno, -CN, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-R⁵, -O-halógeno-alquilo inferior, -S-R⁵, -NR³R⁴, -CO₂-R⁵ y -alquileo inferior-O-R⁵. Los sustituyentes para R^a a R^c son preferiblemente H y metilo.

X es preferiblemente un enlace u -O-. A es preferiblemente alquilo inferior, grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno y fenilo. R² es preferiblemente -CN y -NO₂, más preferiblemente -CN. R⁷ es preferiblemente H. Los compuestos como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención pueden incluir tautómeros e isómeros ópticos dependiendo del tipo de sustituyente del mismo; y la presente invención incluye

mezclas esos isómero o isómeros aislados.

Los compuestos como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen "profármacos farmacéuticamente aceptables". Son "profármacos farmacéuticamente aceptables", compuestos que se metabolizan en cueros vivos para dar compuestos que tienen un grupo de CO_2H , NH_2 , OH o similar para el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención. El grupo de formación de profármacos incluye los que se describen en Prog. Med. 5:2157-2161(1985); y los que se describen en "Development of Medicines", Vol. 7, Molecular Design, pp. 163-198, Hirokawa Publishing, 1990.

Son sales de los compuestos como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables, en concreto se incluyen sales de adición de ácidos con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico. Dependiendo del tipo de sustituyente de los mismos, los compuestos pueden formar sales con una base, incluyendo, por ejemplo, sales con una base inorgánica que contiene un metal, tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, litio, o una base orgánica, tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y sales de amonio.

Además, los compuestos o sus sales como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen diversos hidratos, solvatos y sustancias cristalinas polimórficas.

Método de producción

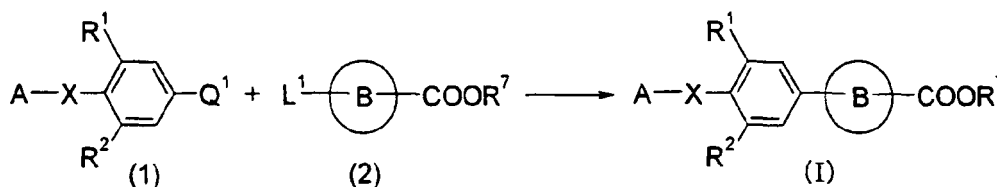
Los métodos típicos de producción para los compuestos como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención se describen a continuación. De inhibidores de xantina oxidada distintos de purina conocidos, los que se han mostrado en las Referencias de Patente 1 a 9 mencionadas anteriormente pueden producirse con referencia a los métodos de producción descritos en esas publicaciones de patente. Pueden producirse derivados de benzotriazol (WO 03/042185), derivados de triazol (WO 03/064410) y derivados de tetrazol (WO 2004/009563) con referencia a los métodos de producción descritos en las publicaciones de patente correspondientes.

Por otro lado, los compuestos de fórmula (I) que se usan como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención pueden producirse de acuerdo con diversos métodos de producción conocidos, aprovechándose de las características basadas en el esqueleto básico o el tipo de sustituyentes en el mismo. En este caso, dependiendo del tipo de grupo funcional en el mismo, normalmente puede ser eficaz para la técnica de producción proteger el grupo funcional con un grupo protector adecuado en una etapa del compuesto de inicio o intermedio, o para sustituirlo con un grupo que se convierte fácilmente en el grupo funcional. El grupo funcional incluye, por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y sus grupos protectores respectivos son, por ejemplo, grupos protectores que se describen en Protective Groups in Organic Synthesis (de T. W. Greene y P. G. M. Wuts), 3ª Ed., 1999. Estos pueden usarse, según se seleccionan adecuadamente de acuerdo con las condiciones de reacción. El método comprende introducir el grupo protector, después hacer reaccionar el compuesto, y si se desea, eliminar el grupo protector o convertirlo en un grupo deseado, obteniendo de esta forma un compuesto deseado.

Los profármacos de los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden producirse introduciendo un grupo específico en el compuesto de partida o intermedio, como el grupo protector mencionado anteriormente, o procesando directamente los compuestos de fórmula (I). La reacción puede ser esterificación común, amidación, acilación o similar, conocida para los expertos en la materia.

Primer método de Producción:

[Fórmula 3]



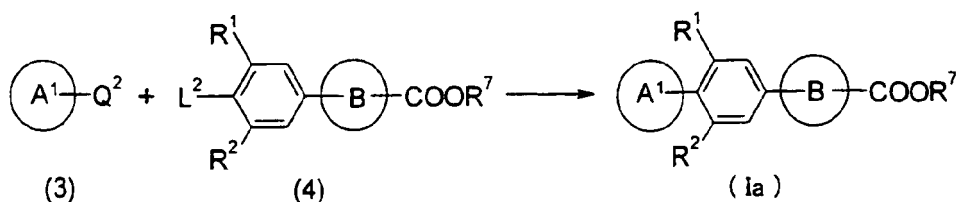
(En la fórmula, Q^1 representa $-\text{B}(\text{OH})_2$ o $-\text{B}(\text{OR}^{11})\text{OR}^{12}$; L^1 representa un grupo saliente. En este, R^{11} y R^{12} son iguales o diferente, representando cada uno alquilo inferior, o R^{11} y R^{12} , tomados juntos, forman un alqueno inferior. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

Este método de producción es para producir los compuestos (I) de la presente invención a través de reacción de acoplamiento del compuesto (1) y el compuesto (2).

El grupo saliente para L¹ incluye halógeno, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi. En este método de producción, los compuestos (1) y (2) se usan en la misma cantidad, o uno cualquiera de ellos se usa en exceso, y se hacen reaccionar en un disolvente inerte para la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio a temperatura ambiente en calentamiento con reflujo, generalmente durante 0,1 horas a 5 días. Preferiblemente, la reacción se logra en una atmósfera de gal inerte. Como puede ser el caso, la radiación de microondas puede ser favorable para el calentamiento de la reacción. Sin definirse específicamente, el disolvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol; N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), agua; y sus disolventes mixtos. La base es preferiblemente una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etóxido sódico, metóxido sódico. También pueden usarse otras bases, tales como fluoruro potásico, fluoruro de cesio. En este caso, la reacción se complete preferiblemente en un disolvente aprótico. El catalizador de paladio es preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio.

Segundo método de producción

[Fórmula 4]

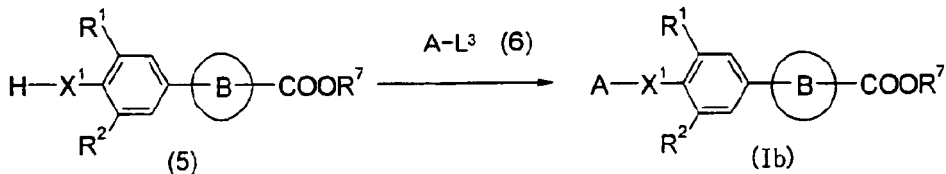


(En la fórmula, A¹ representa arilo o heteroarilo de los grupos de A en la fórmula (I); Q² es igual que Q¹; y L² es igual que L¹. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Este método de producción es un método para la producción del compuesto (Ia) de la presente invención, en el que A es arilo o heteroarilo en la fórmula (I), a través una reacción de acoplamiento del compuesto (3) y el compuesto (4). Los reactivos de reacción y las condiciones de reacción para el primer método de producción son aplicables también a este método de producción.

Tercer método de producción:

[Fórmula 5]



(en la fórmula, X¹ representa -O-, -N(R⁶)- o -S-; L³ representa un grupo saliente u OH. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

Este método de producción es un método para producir el compuesto (Ib) de la presente invención, en el que X¹ es -O-, -N(R⁶)- o -S- en fórmula (I), a través de alquilación del compuesto de fórmula (5).

El grupo saliente para L³ incluye halógeno, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi.

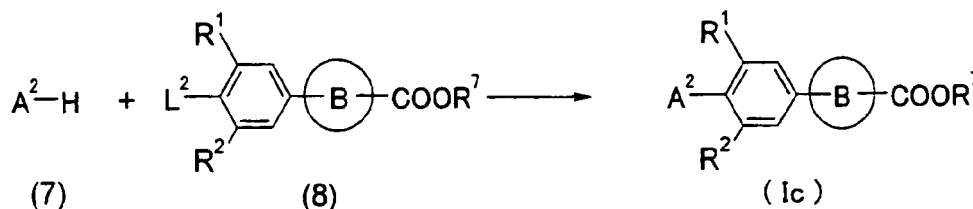
En caso de que L³ sea un grupo saliente, este método de producción es como se indica a continuación: El compuesto (5) y el agente de alquilación (6) se usan en la misma cantidad del agente de alquilación (6) se usa en exceso, y se hacen reaccionar en un disolvente inerte para la reacción, a temperatura ambiente o en calentamiento con reflujo, generalmente durante 0,1 horas a 5 días. Sin que se defina específicamente, el disolvente incluye hidrocarburos

aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, NMP, DMSO, y sus disolventes mixtos, tales como los que se han mencionado anteriormente en el presente documento. Como puede ser el caso, la reacción se completa preferentemente en presencia de una base o un catalizador de transferencia de fase. En este caso, la base incluye bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamino (DIPEA), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU); y bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico. EL catalizador de transferencia de fase incluye cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, 18-corona-6.

En el caso en el L^3 sea OH y X^1 sea O, la alquilación puede conseguirse usando el compuesto (5) y el agente de alquilación (6) en la misma cantidad o usando el agente de alquilación (6) en exceso, y procesándolo con un derivado de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de etilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, y un compuesto fosforoso, tal como trifetilfosfina o tributilfosfina. Se describen con detalle condiciones de reacción concretas y reactivos de reacción en "Organic Reactions 42, 335-656, (1992); y "Journal of the Synthetic Organic Chemistry, Japan", 53, 631-641 (1997); y la alquilación puede conseguirse de acuerdo con los métodos descritos o de acuerdo con métodos similares a los mismos.

Cuarto método de producción:

[Fórmula 6]



(En la fórmula, A^2 representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno de los grupos de A en fórmula (I), y éste es un grupo cíclico que está enlazado al anillo benceno mediante el átomo de nitrógeno. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

El método de producción es un método para producir el compuesto (Ic) de la presente invención a través de sustitución ipso entre el compuesto (7) y el compuesto (8). La misma condición para la alquilación del tercer método de producción mencionado anteriormente, en el que L^1 es un grupo saliente, es aplicable a este método de producción.

Cuando $A-N(R^6)H$ (A y R^6 tienen los mismos significados de antes) se usa en lugar del compuesto de fórmula (7) en la misma reacción que la anterior, entonces un compuesto de fórmula (I) en la que X es $-N(R^6)-$ puede producirse.

En la reacción del primer al cuarto procedimientos de producción mencionados anteriormente, en los que se usa un compuesto que tiene un grupo de CO_2H , es deseable que el grupo se proteja previamente con un grupo protector y, después de la reacción pretendida, se retire el grupo protector. Con respecto a la condición para la selección, protección y retirada del grupo protector, a las que se hace referencia, son el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., 1999, mencionado anteriormente.

Otros métodos de producción:

Los compuestos de la presente invención que tienen diversos grupos funcionales también pueden producirse de acuerdo con métodos evidente para los expertos en la materia, o de acuerdo con métodos de producción conocidos, o de acuerdo con modificaciones de dichos métodos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención producidos en los métodos de producción mencionados anteriormente pueden someterse además a reacción de modificación de sustituyentes, produciendo de esta forma compuestos deseados de la presente invención. Se mencionan reacciones típicas a continuación.

(1) Amidación y esterificación:

De los compuestos (I) de la presente invención, los que tienen un grupo amida o los que tienen un grupo éster pueden producirse, partiendo de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo o un grupo amino y haciéndolo reaccionar con un ácido carboxílico o su derivado reactivo. Para la reacción, por ejemplo, se hace referencia a los métodos descritos en "Courses in Experimental Chemistry", 4th Ed., Vol. 22 (1992), editado por la Chemical Society of Japan, Maruzen.

(2) Oxidación:

De los compuestos (I) de la presente invención, los que tiene un grupo sulfonilo o un grupo sulfenilo pueden producirse a través de oxidación de un compuesto que tiene un grupo sulfuro. Por ejemplo, pueden conseguirse de acuerdo con los métodos descritos en "Courses in Experimental Chemistry", 4th Ed., Vol. 23 (1991), editado por la Chemical Society of Japan, Maruzen.

5

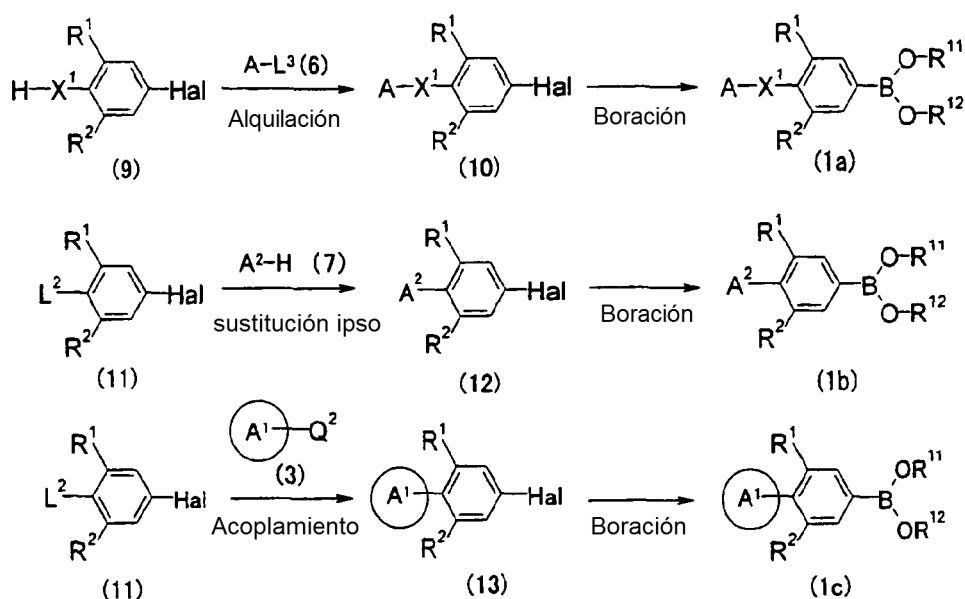
(3) Alquilación:

De los compuestos (I) de la presente invención, los que tienen un grupo alcoxi inferior o un grupo alquilamino inferior pueden producirse a través de alquilación de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo o un grupo amino. La reacción puede conseguirse en las mismas condiciones que el tercer procedimiento de producción.

10

Métodos de Producción para Compuestos de Partida:

[Fórmula 7]



15

(en las fórmulas, Hal representa Br o Cl. Lo mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

De los compuestos de partida de fórmula (1) en el primer método de producción mencionado anteriormente, el compuesto (1a), en el que X es X^1 , el compuesto (1a), en el que X es un enlace y A es A^2 , y el compuesto (1c) en el que X es un enlace y A es A^1 , pueden producirse de acuerdo con las rutas de reacción mencionadas anteriormente.

20

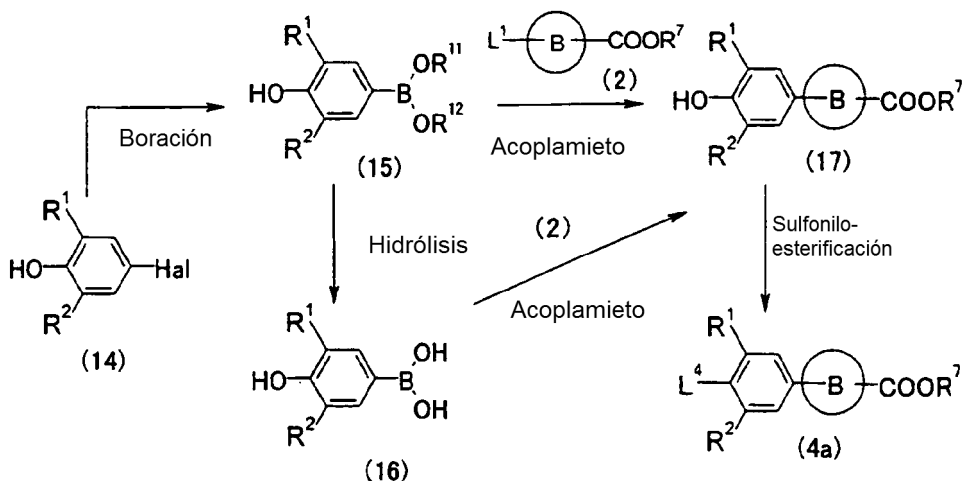
En las rutas de reacción, la misma condición que en el tercer método de producción mencionado anteriormente es aplicable a la alquilación. La sustitución ipso puede conseguirse en las mismas condiciones que para la alquilación en el tercer método de producción mencionado anteriormente, en el que L^3 es un grupo saliente. Para la reacción de acoplamiento, la misma condición que para el primer método de producción mencionado anteriormente es aplicable. La boración puede conseguirse de acuerdo con los métodos descritos en "Chem. Rev., 95, 2547-2483, (1995)", "J. Org. Chem., 67, 5394-5397 (2002)", "J. Org. Chem., 65, 164-168 (2000)" o "J. Org. Chem., 60, 7508-7510 (1995)".

25

La hidrólisis del compuesto (1a), (1a) o (1c) da un compuesto, en el que R^{11} y R^{12} son ambos átomos de hidrógeno. La reacción puede conseguirse de acuerdo con los métodos descritos en "Chem. Rev., 95, 2547-2483 (1995)" o "J. Org. Chem., 67, 5394-5397 (2002)".

30

[Fórmula 8]



(En la fórmula, L⁴ representa sulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi.)

El compuesto de partida (4a) puede producirse de acuerdo con la ruta de reacción mencionada anteriormente.

5 En la ruta de reacción, la boración y la hidrólisis son iguales a las de los métodos de producción mencionados anteriormente para compuestos de partida; y la reacción de acoplamiento puede conseguirse en las mismas condiciones de reacción que el primer método de producción mencionado anteriormente. La sulfonilesterificación puede conseguirse de una manera corriente. En la ruta de reacción, el grupo hidroxilo fenólico y el grupo carboxilo de los compuestos se protege preferiblemente con un grupo protector. Con respecto al grupo protector y la condición para la protección y desprotección, se hace referencia a los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., 1999, mencionado anteriormente.

15 Usando un compuesto obtenido a partir del compuesto (14) mediante sustitución del grupo hidroxilo del mismo con halógeno seguido de reacción, da de una manera similar un compuesto correspondiente al compuesto (17) en el que el grupo hidroxilo está sustituido con halógeno.

20 Los compuestos producidos de la misma manera que antes pueden aislarse y purificarse directamente puesto que son compuestos libres o después de la formación de sal de una manera corriente en forma de sales. El aislamiento y purificación puede conseguirse por una operación de extracción química corriente, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización o diversas cromatografías. Pueden aislarse diversos isómeros de una manera corriente, utilizando las diferencias en propiedades físicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden separarse y purificarse isómeros ópticos de acuerdo con un método que comprende introducir un compuesto racémico en una sal diastereomérica con un ácido orgánico ópticamente activo (ácido tartárico, etc.) seguido de fraccionamiento y cristalización, o un método de cromatografía en columna usando una carga quiral. Pueden producirse compuestos ópticamente activos, usando compuestos ópticamente activos adecuados como compuestos de partida. Una mezcla diastereomérica también puede aislarse a través de cristalización fraccionada o cromatografía.

30 La composición farmacéutica de la presente invención que contiene un inhibidor de xantina oxidasa no purínico como el principio activo puede formularse, usando un adyuvante, un vehículo y otros aditivos que pueden usarse en general en preparaciones farmacéuticas ordinarias.

35 La administración puede conseguirse por cualquier vía de administración oral con comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos o líquidos, o administración parenteral con inyecciones intravenosas o inyecciones intramusculares, o supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones nasales o inhalantes. La dosis puede determinarse de forma adecuada para individuos, dependiendo de las condiciones, la edad y el sexo de los pacientes a los que se administran, pero es, en general, de 0,001 a 100 mg/kg de adulto/día, más preferiblemente de 0,01 a 30 mg/kg de adulto/día para administración oral, y esta se administra toda a la vez o, dividida en partes, se administra de 2 a 4 veces al día. En caso de administración intravenosa dependiendo de la afección, en general, la dosis puede ser de 0,0001 a 10 mg/kg de adulto/día, más preferiblemente de 0,001 a 1 mg/kg de adulto/día, y esta se administra toda a la vez o, dividida en partes, se administra varias veces al día. Para inhalación, la dosis puede ser de 0,0001 a 1 mg/kg de adulto/día y esta se administra toda a la vez o, dividida en partes, se administran varias veces al día. El contenido del principio activo en la preparación puede ser de 0,0001 a 80 %, más preferiblemente de 0,001 a 50 %.

40 Como la composición sólida para administración oral en la presente invención, se emplean comprimidos, polvos,

gránulos, etc. La composición sólida de esos tipos comprende una o más sustancias activas junto con al menos un diluyente inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio. De forma habitual, la composición puede contener cualquier otro aditivo, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetil almidón sódico, y un promotor de disolución. Si se desea, las píldoras y comprimidos pueden revestirse con azúcar o con un agente de revestimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables, que contienen disolventes inertes habituales tales como agua purificada o etanol. Además de los disolventes inertes, estas composiciones pueden contener adicionalmente adyuvantes farmacéuticos tales como solubilizantes, promotores humectantes, promotores de suspensión y también edulcorantes, saporíferos, aromas y conservantes.

La inyección para administración parenteral incluye soluciones, suspensiones y emulsiones sin gérmenes, de base acuosa o sin agua. Los disolventes de base acuosa incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección y agua de solución salina fisiológica. Los disolventes sin agua incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como alcohol etílico, Polisorbato 80 (nombre de la Farmacopea Japonesa), etc. Estas composiciones pueden contener adicionalmente aditivos tales como promotores de isotonicidad, conservantes, promotores de humectación, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores, promotores de disolución. Estos se esterilizan filtrándolos a través de filtros que atrapan bacterias, añadiendo microbicidas a los mismos, o exponiéndolos a radiación. Las composiciones sólidas sin gérmenes producidas de este modo pueden disolverse o suspenderse en agua sin gérmenes o en disolventes sin gérmenes para inyección, antes de usarlas.

Las preparaciones transmucosas tales como inhalantes o preparaciones nasales pueden ser sólidas, líquidas o semisólidas y pueden producirse por cualquier método convencional conocido. Por ejemplo, un vehículo tal como lactosa o almidón, y además un agente de control de pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador y un pegamento pueden añadirse de forma adecuada al mismo. Para administración, son utilizables dispositivos adecuados para inhalación o insuflación. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido o pulverización tal como un dispositivo para medir la inhalación de administración, el compuesto puede administrarse, como un polvo por sí mismo solo o una mezcla formulada, o como una solución o suspensión combinada con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El inhalador de polvo seco puede ser para uso sencillo o uso múltiple repetido, para lo que puede usarse polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Además, también puede ser un pulverizador de aerosol por presión o similar que use un propulsor adecuado, por ejemplo, un vapor adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano o dióxido de carbono.

Al producir supositorios, se funde una cera de punto de fusión bajo, por ejemplo, una mezcla de glicérido de ácido graso o manteca de cacao, se añade un principio activo a la misma y se dispersa uniformemente por agitación. A continuación, se inyecta en un molde adecuado, se enfría y se solidifica en el mismo. La preparación líquida incluye solución, suspensión, enemas de retención y emulsión, así como agua o solución de propilenglicol acuoso.

En el caso de que la composición farmacéutica de la presente invención sea una combinación o una mezcla de un agente para tratar o prevenir úlcera digestiva y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, la cantidad de cada ingrediente puede determinarse de forma adecuada como la cantidad clínica eficaz del mismo en su administración como una preparación sencilla dependiendo de la afección de cada paciente.

El agente para tratar o prevenir úlcera digestiva de la presente invención puede combinarse de forma adecuada con cualquier otro inhibidor de secreción gástrica terapéuticamente eficaz, por ejemplo, un inhibidor de bomba de protones o un bloqueador de H₂. En caso de tal combinación, los dos pueden formar una preparación combinada para administración simultánea, o pueden formar diferentes preparaciones para administración separada.

Ejemplos de Preparación

Los siguientes Ejemplos de Preparación son para demostrar concretamente los métodos de producción para los compuestos de fórmula (I) como el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las abreviaturas en los Ejemplos de Preparación de Referencia, Ejemplos de Preparación y Tablas que se muestran más adelante son como se indican a continuación: Ej: Número del Ejemplo de Preparación, REj: Número del Ejemplo de Preparación de Referencia,

Dat: Datos fisicoquímicos (F:FAB-MS(M+H)⁺,

FN : FAB-MS(M-H)⁻, ES : ESI-MS(M+H)⁺, ESN : ESI-MS(M-H)⁻,

EI : EI-MS(M)⁺, AP : API-ES-MS(M+H)⁺, APN : API-ES-MS(M-H)⁻, [el compuesto con (Na) después de sus datos

espectrométricos de masa significan que su sal de Na o aducto de Na dieron los datos; y el compuesto con (G-2W)

después de sus datos espectrométricos de masas significa que su aducto de di-deshidrato glicerina dio los datos],

RMN: 5 (ppm) de picos característicos en ¹H RMN en DMSO-d₆, RMNC: δ (ppm) de picos característicos en ¹H RMN

en CDCl₃, Anal: Análisis elemental, Calc. datos calculados, Encontrado: datos descubiertos, H: Tiempo de retención (min) en HPLC en las siguientes condiciones, [condición de HPLC: columna, Wakosil-II 5C18AR 5 μm, 2,0 x 30 mm;

longitud de onda de detección, 254 nm; temperatura de medición, 35,0 °C; disolvente, iniciado en una solución acuosa 5 mM de ácido trifluoroacético/MeOH = 9/1, y la proporción se cambió a 0/10 en 4 minutos, y después, la muestra se eluyó a 0/10 durante 0,5 minutos, el caudal fue 1,2 ml/min]),

Str: Fórmula Estructural,

5 Sin: Método de producción (los números se refieren al Número del Ejemplo de Preparación como se denominan en la producción del compuesto de la misma forma),

Sal: Sal (el compuesto sin marca es una base libre, el compuesto designado con 0,3HCl significa que es una mezcla de monohidrato y base libre en una proporción molar de 0,3/0,7),

10 Me: metilo; Et etilo; nPr: n-propilo; iPr: isopropilo; cPr: ciclopropilo; nBu: n-butilo; iBu: isobutilo; tBu: terc-butilo; cBu: ciclobutilo; nPen: n-pentilo, iPen: isopentilo, cPen: ciclopentilo, nHex: n-hexilo, cHex: ciclohexilo, cHep: cicloheptilo, cOct: ciclooctilo, Bn: Bencilo, Ph: Fenilo, 2Py: 2-Piridilo, 3Py: 3-Piridilo, 4Py: 4-Piridilo, 2Thie: 2-Tienilo, 3Thie: 3-Tienilo, 2Fur: 2-Furilo, 3Fur: 3-Furilo, 1Naph: 1-Naftilo, 2Naph: 2-Naftilo, Ac: Acetilo y Tf: Trifluorometanosulfonilo.

15 Un grupo fenilo sustituido se representa como "una indicación numérica de la abreviatura de la posición del sustituyente del sustituyente Ph" en las Tablas, "di" antes del sustituyente significa que el grupo tiene dos sustituyentes. Por ejemplo, 4-MeO-3,5-diMe-Ph- se refiere a un grupo 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo.

20 En la columna "Sin" en relación al método de producción en las Tablas posteriores, se da el mismo Número de Ejemplo de Preparación a los compuestos de los que las formas salinas son diferentes pero que se produjeron a través del mismo tipo de producción. La interconversión entre una base libre y su sal es un sentido común técnico de los expertos en la materia.

Ejemplo de Preparación de Referencia 1

25 Se calentaron 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo, bromuro de isobutilo y carbonato potásico a 80 °C en DMF en presencia de bromuro de tetra-n-butilamonio para obtener 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo. F: 254, 256.

Ejemplo de Preparación de Referencia 2

30 Después de agitar 2,2-dimetil-1-propanol e hidruro sódico a 0 °C en DMF, se les añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo, seguido de reacción a temperatura ambiente para obtener 5-bromo-2-(2,2-dimetilpropoxi)benzonitrilo. RMNC: 3,67 (2H, s), 6,83 (1H, d), 7,64 (1H, d).

Ejemplo de Preparación de Referencia 3

35 Se calentaron 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo y piperidina a 80 °C en DMSO en presencia de carbonato de cesio para obtener 5-bromo-2-piperidin-1-ilbenzonitrilo. F: 265.

Ejemplo de Preparación de Referencia 4

40 Se disolvieron 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo y borato de triisopropilo en un disolvente mixto de THF y tolueno y una solución de n-butillitio - hexano se añadió gota a gota a la solución a una temperatura por debajo de -60 °C. Después de elevar la temperatura a -20 °C, se añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación a temperatura ambiente para obtener ácido (3-ciano-4-isobutoxifenil)borónico. F: 220.

45 Ejemplo de Preparación de Referencia 5

50 Se disolvieron ácido [4-(benciloxi)-3-cianofenil]bórico y 2-cloroisonicotinato de metilo en un líquido de mezcla de tolueno y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, y en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, la mezcla se agitó en calentamiento en una atmósfera de argón a 100 °C para obtener 2-[4-(benciloxi)-3-cianofenil]isonicotinato de metilo. F: 345.

Ejemplo de Preparación de Referencia 6

55 Se calentaron 2-[4(benciloxi)-3-cianofenil]isonicotinato de metilo y pentametilbenceno a la temperatura de reflujo en ácido trifluoroacético para obtener 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo. F: 255.

Ejemplo de Preparación de Referencia 7

60 Se oxidó 3-fluoroisonicotinato de metilo con ácido 3-cloroperbenzoico, seguido de calentamiento en presencia de cloruro de fosforilo. El producto se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloro-5-fluoroisonicotinato de metilo (El: 189) y 2-cloro-3-fluoroisonicotinato de metilo (El: 189).

Ejemplo de Preparación de Referencia 8

Se agitaron 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo y N-clorosuccinimida a temperatura ambiente en acetonitrilo para obtener 2-(3-cloro-5-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo. ES: 289.

Ejemplo de Preparación de Referencia 9

Se agitaron 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo y N-bromosuccinimida a temperatura ambiente en acetonitrilo para obtener 2-(3-bromo-5-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo. FN: 333.

Ejemplo de Preparación de Referencia 10

Se añadió hidruro sódico a una solución en DMF de 2,3-difluorobenzonitrilo y 2-(metilsulfonil)etanol, seguido de agitación a temperatura ambiente para obtener 3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo. FN: 136.

Se agitaron 3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo y N-bromosuccinimida a temperatura ambiente en acetonitrilo para obtener 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo. EI: 215, 217.

Ejemplo de Preparación de Referencia 11

Se disolvieron ácido (3-ciano-4-benciloxi-5-fluorofenil)borónico y 2-cloroisonicotinato de metilo en una solución mixta de tolueno y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio para obtener 2-(3-ciano-4-benciloxi-5-fluorofenil)isonicotinato de metilo. F: 363.

Se agitó 2-(3-ciano-4-benciloxi-5-fluorofenil)isonicotinato de metilo a temperatura ambiente en metanol-THF (1:1) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal en presencia de paladio-carbono para obtener 2-(3-ciano-5-fluoro-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo. FN: 271.

Ejemplo de Preparación de Referencia 12

Se añadieron fluoruro de cesio y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio a una solución en 1,2-dimetoxietano de ácido (3-ciano-4-fluorofenil)borónico y 2-cloroisonicotinato de metilo, seguido de reacción en calentamiento a reflujo para obtener 2-(3-ciano-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo. F: 257.

Ejemplo de Preparación de Referencia 13

Se disolvieron ácido (4-benciloxi-3-cianofenil)borónico y 4,5-dibromo-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo en una solución mixta de tolueno y una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y el conjunto se calentó a 110 °C durante 2,5 días en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio para obtener 4-bromo-5-(4-benciloxi-3-cianofenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo. Se agitaron 4-bromo-5-(4-benciloxi-3-cianofenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo y trietilamina a temperatura ambiente en 1,4-dioxano, en una atmósfera de hidrógeno a presión normal en presencia de paladio-carbono para obtener 5-(3-ciano-4-hidroxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo. FN: 276.

Ejemplo de Preparación de Referencia 14

Una solución de HCl 4 M/1,4-dioxano se añadió a una solución en DMF de 4-(benciloxi)isofaltonitrilo y tioacetamida, seguido de agitación a 60 °C para obtener 4-(benciloxi)-3-cianobencenocarbotioamida. AP: 291 (Na).

Ejemplo de Preparación de Referencia 15

Se agitaron 4-(benciloxi)-3-cianobencenocarbotioamida y 2-cloroacetato de etilo en etanol a 75 °C para obtener 2-[4-(benciloxi)-3-cianofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo. AP: 401 (Na).

Ejemplo de Preparación de Referencia 16

Se calentaron a reflujo 4-(benciloxi)-3-cianobencenocarbotioamida y 2-cloro-3-oxopropionato de metilo en 1-butanol, en presencia de Tamices Moleculares 4A para obtener 2-[4-(benciloxi)-3-cianofenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo. AP: 373(Na).

Ejemplo de Preparación de Referencia 17

Se suspendió 2-[4-(benciloxi)-3-cianofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en una mezcla de THF y etanol, después se le añadió paladio-carbono, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente para obtener 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo. APN: 287.

Ejemplo de Preparación de Referencia 18

Se hicieron reaccionar 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo y anhídrido trifluorometanosulfónico a 0 °C en diclorometano, en presencia de diisopropiletilamina para obtener 2-(3-ciano-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi)fenil)isonicotinato de metilo. F: 387.

5

Ejemplo de Preparación de Referencia 19

Se disolvieron 5-bromo-2-yodobenzonitrilo y ácido 3-piridilborónico en una solución de mezcla de solución acuosa 2 M de carbonato sódico y tolueno, después se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla se calentó, se agitó con calentamiento en una atmósfera de argón a 100 °C durante 3 días para obtener 5-bromo-2-piridin-3-ilbenzonitrilo. EI: 258, 260.

10

Ejemplo de Preparación de Referencia 20

Se disolvieron 2-(3-ciano-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo y azida sódica en una solución de DMF, seguido de agitación a 50 °C durante 4 horas para obtener 2-(4-azido-3-cianofenil)isonicotinato de metilo. RMNC: 7,38 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,46 (1H, d).

15

Ejemplo de Preparación de Referencia 21

Se disolvieron 5-formil-2-metoxibenzonitrilo, acetato sódico e hidroxiamina en etanol, seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas para obtener 5-[(hidroxiimino)metil]-2-metoxibenzonitrilo. APN: 175.

20

Ejemplo de Preparación de Referencia 22

Se disolvieron 5-[(hidroxiimino)metil]-2-metoxibenzonitrilo, ácido clorhídrico 4 M y Oxona (nombre comercial registrado) en una solución de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas para obtener cloruro de 3-ciano-N-hidroxi-4-metoxibencenocaboximidoilo. RMNC: 7,01 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 8,07 (1H, d).

25

Ejemplo de Preparación de Referencia 23

Se disolvieron cloruro de 3-ciano-N-hidroxi-4-metoxibencenocaboximidoilo, propiolato de etilo y trietilamina en una solución de THF, seguido de agitación a 40 °C para obtener 3-(3-ciano-4-metoxifenil)-5-isoxazolecarboxilato de etilo. AP: 295.

30

Ejemplo de Preparación de Referencia 24

Se disolvieron 3-(3-ciano-4-metoxifenil)-5-isoxazolecarboxilato de etilo y tribromoborano en una solución de diclorometano, seguido de agitación durante 2 horas en refrigeración con hielo. Además, la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos para obtener 3-(3-ciano-4-hidroxifenil)-5-isoxazolecarboxilato de etilo. APN: 257.

35

Ejemplo de Preparación de Referencia 25

Se añadió paladio-carbono a una solución en metanol de 2-(4-azido-3-cianofenil)isonicotinato de metilo y la mezcla se agitó en presencia de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas para obtener 2-(4-amino-3-cianofenil)isonicotinato de metilo. AP: 254.

45

Ejemplo de Preparación de Referencia 26

Se obtuvo 5-(4-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el método del Ejemplo de Preparación de Referencia 6, usando 5-(4-benciloxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y pentametilbenceno. F: 233.

50

Se añadieron hidruro sódico y anhídrido acético a una solución en THF de 5-(4-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y el conjunto se agitó a temperatura ambiente para obtener 5-[4-(acetiloxi)fenil]tiofeno-2-carboxilato de metilo. ES: 277.

55

Se añadió cloruro de aluminio a una solución en clorobenceno de 5-[4-(acetiloxi)fenil]tiofeno-2-carboxilato de metilo y el conjunto se agitó a 120 °C para obtener 5-(3-acetil-4-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. F: 277.

60

Ejemplo de Preparación de Referencia 27-65

Comenzando a partir de los compuestos de partida correspondientes, se produjeron compuestos de los Ejemplos de Preparación de Referencia 27 a 31 de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 1, se produjeron compuestos de los Ejemplos de Preparación de Referencia 32 a 36 de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 2, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 37 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 3, se produjeron compuestos de Ejemplos de Preparación de

65

Referencia 38 a 50 de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 4, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 51 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 5, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 52 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 6, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 53 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 11, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 54 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 12, un compuesto de Ejemplo de Preparación de Referencia 55 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 15, se produjeron compuestos de los Ejemplos de Preparación de Referencia 56 a 57 de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación de Referencia 17, se produjeron compuestos de los Ejemplos de Preparación de Referencia 58 a 65 de la misma manera que el Ejemplo de Preparación de Referencia 18. Como el compuesto de partida en los Ejemplos de Preparación de Referencia 62 y 64, se usó el compuesto fenol descrito en las Referencias de Patente 7 y 8. Las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Preparación de Referencia 27 a 65 se muestran en la Tabla 1 a 2 más adelante.

15 Ejemplo de Preparación de Referencia 66

Se añadieron etóxido sódico al 20% y nitrito de isoamilo y se disolvieron en una solución en etanol de 5-(cianometil)-2-metoxibenzonitrilo. Se añadió alcohol isopropílico y el precipitado formado se recogió por filtración. El sólido resultante y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo se disolvieron en etanol, y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas para obtener 5-[ciano(4-metilfenil)sulfonil]oxi]imino]metil]-2-metoxibenzonitrilo. AP: 378.

Ejemplo de Preparación de Referencia 67

Se disolvieron sulfanilacetato de etilo y trietilamina en una solución en etanol de 5-[ciano(4-metilfenil)sulfonil]oxi]imino]metil]-2-metoxibenzonitrilo, seguido de agitación durante 5 horas en refrigeración con hielo para obtener 4-amino-3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo. AP: 378.

Ejemplo de Preparación de Referencia 68

Se disolvió nitrato de 3-metilbutilo en una solución en tetrahidrofurano de 4-amino-3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas para obtener 3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo. AP: 311.

Ejemplo de Preparación de Referencia 69

En refrigeración con hielo, se añadió tribromuro de boro a una solución en diclorometano de 3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo, seguido de agitación durante 1 hora y después agitación a 40 °C durante 3 horas para obtener 3-(3-ciano-4-hidroxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo. AP: 297.

40 Ejemplo de Preparación 1

(1) En una solución mixta de 50 ml de tolueno y 30 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico se disolvieron 1,46 g de ácido (3-ciano-4-isobutoxifenil)borónico y 1,86 g de 2-cloroisonicotinato de metilo, y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 1 hora en presencia de 0,49 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:cloroformo = 70:15:15) para obtener 1,98 g de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)isonicotinato de metilo. (2) Después, se disolvieron 1,98 g del compuesto en una solución mixta de 30 ml de metanol y 70 ml de THF, y se añadieron 9 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a la misma, seguido de calentamiento a 50 °C durante 1 hora.

Después de refrigeración, la solución resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con cloroformo, seguido de lavado con salmuera. Después secar la solución, la concentración se realizó a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en un disolvente mixto de etanol y agua para obtener 1,66 g de ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 2

(1) En 5 ml de DMF se disolvieron 82 mg de 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo y 66 mg de yoduro de isopropilo y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas en presencia de 72 mg de carbonato potásico y 10 mg de bromuro de tetra-n-butilamonio. La solución de reacción se enfrió y después se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con un disolvente mixto (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 91 mg de 2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)isonicotinato de metilo.

(2) Después, se disolvieron 86 mg del compuesto en una solución mixta de 3 ml de metanol y 3 ml de THF, y se le añadieron 0,35 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 1

hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con éter diisopropílico y agua, y una fase acuosa se separó. La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con agua, la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para obtener 55 mg de ácido 2-(3-ciano-4-isopropoxifenil)isonicotínico.

5

Ejemplo de Preparación 3

(1) En 5 ml de THF se disolvieron 63 mg de 3-(metiltio)-1-propanol y 100 mg de 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metilo y la solución resultante se calentó a 0 °C durante 10 minutos en presencia de 0,15 ml de tributilfosfina y 149 mg de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. Después, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante todo el día y toda la noche. Después de la retirada del disolvente, se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera y después se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 95: 5) para obtener 92 mg de 2-{3-ciano-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}isonicotinato de metilo.

10

15

20

(2) Después, se disolvieron 92 mg del compuesto en una solución mixta de 3 ml de metanol y 3 ml de THF, y se le añadieron 0,32 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con éter diisopropílico y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se neutralizó ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida para obtener 81 mg de ácido 2-{3-ciano-4-[3-(metiltio)propoxi]fenil}isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 4

(1) En 7 ml de DMSO se disolvieron 2,22 g de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo y se le añadieron 2,44 ml de hexametilenoimina, seguido de calentamiento a 50 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, sucesivamente. La capa orgánica se secó y después se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo y éter diisopropílico. Se le añadió carbono activado, seguido de agitación durante 1 hora. Después, el carbono activado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron para obtener 2,58 g de 2-(4-azepan-1-il-3-cianofenil)isonicotinato de metilo.

25

30

35

(2) Después, se disolvieron 2,49 g del compuesto en un disolvente mixto de 15 ml de metanol y 30 ml de THF, y se le añadieron 11 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 80 °C durante 1 hora.

Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió agua, seguido de lavado con éter diisopropílico. La capa acuosa resultante se filtró y después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron sucesivamente con agua y etanol. Los cristales en bruto se recrystalizaron en un disolvente mixto de DMSO y agua para obtener 2,07 g de una sal libre del compuesto de 2-(4-azepan-1-il-3-cianofenil)-isonicotinato. Se suspendieron 295 mg del compuesto libre obtenido de una manera similar en un disolvente mixto de 4 ml de etanol y 2 ml de THF, y se le añadieron 0,46 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 279 mg de monoclóhidrato del ácido 2-(4-azepan-1-il-3-cianofenil)isonicotínico.

40

45

Ejemplo de Preparación 5

(1) En 0,4 ml de 1,4-dioxano se disolvieron 237 mg de 2-(3-ciano-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi)-fenil)isonicotinato de metilo y 0,4 ml de heptametilenoimina, seguido de calentamiento a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar la solución de reacción, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:cloroformo = 80:10:10) para obtener 23 mg de isonicotinato de 2-(4-azocan-1-il-3-cianofenilo).

50

55

(2) Después, se disolvieron 22 mg del compuesto en una solución mixta de 2 ml de metanol y 2 ml de THF y se le añadieron 0,15 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadieron 0,15 ml de ácido clorhídrico 1 M y 20 ml de agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se lavó con agua y después se secó para obtener 16 mg de ácido 2-(4-azocan-1-il-3-cianofenil)isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 6

(1) En una atmósfera de argón, se disolvieron 820 mg de 4-bromo-1-isobutoxi-2-nitrobenceno y 830 mg de bispinacolatodiboro en tolueno y la solución resultante se calentó y se sometió a reflujo durante 15 horas en presencia de 60 mg de diclorodi(trifenilfosfina)paladio, 50 mg de trifenilfosfina y 350 mg de acetato potásico. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 660 mg de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo, 150 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se añadieron 7,5 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico a la solución, seguido de calentamiento a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la

60

65

solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10) para obtener 790 mg de 5-(3-nitro-4-isobutoxifenil) tiofeno-2-carboxilato de metilo.

(2) Después, se disolvieron 570 mg del compuesto en una solución mixta de 10 ml de etanol y 10 ml de THF, y se le añadieron 3 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con agua y acetato de etilo, la capa acuosa se separó. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante secó y se concentró a presión reducida para obtener 350 mg de ácido 5-(3-nitro-4-isobutoxifenil)tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo de Preparación 7

(1) Usando ácido (3-ciano-4-isobutoxifenil)borónico y 4,5-dibromo-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo, se obtuvo 4-bromo-5-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo de acuerdo con el método del Ejemplo de Preparación 1 (1). A una suspensión en etanol (60 ml) de 1,75 g del compuesto se le añadió 1,00 g de paladio al 10%-carbono, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de retirar por filtración el material insoluble, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener 0,39 g de 5-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo.

(2) El compuesto se disolvió en 15 ml de THF y se le añadió 2,5 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadieron 2,5 ml de ácido clorhídrico 1 M y agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 252 mg de ácido 5-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxílico.

(3) Después, se añadieron 215 mg de hidróxido sódico a una solución en etanol (60 ml) de 1,81 g de ácido 5-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxílico, seguido de agitación a 80 °C durante una noche. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración para obtener 1,60 g de 5-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-3-fluorotiofeno-2-carboxilato sódico.

Ejemplo de Preparación 8

(1) Se añadieron 87 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a una suspensión en tolueno (25 ml) de 966 mg de 2-(3-ciano-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil]isonicotinato de metilo, 610 mg de ácido fenilborónico y 518 mg de carbonato potásico, seguido de calentamiento a 100 °C en una atmósfera de argón durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30) para obtener 758 mg de 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotinato de metilo.

(2) Se disolvieron 758 mg de este compuesto en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de THF, y se le añadieron 7,2 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de etanol y agua para obtener 472 mg de ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotínico.

(3) Se disolvieron 414 mg de este compuesto se disolvió en 15 ml de etanol y se le añadieron 1,5 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 430 mg de 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotinato sódico.

Ejemplo de Preparación 9

(1) Se disolvieron 212 mg de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo y 68 mg de pirazol en 4 ml de DMSO, y se añadieron 102 mg de terc-butóxido potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 67:33) para obtener 251 mg de 2-[3-ciano-4-(1 H-pirazol-1-il)fenil]isonicotinato de metilo.

(2) Se disolvieron 236 mg este compuesto en un líquido de mezcla de 10 ml de metanol y 5 ml de THF, y se añadieron 1,16 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 80 °C durante 40 minutos. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El líquido de reacción se lavó con éter dietílico para obtener una capa acuosa. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se recrystalizó en una mezcla de etanol y agua para obtener 103 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]isonicotínico.

(3) Se disolvieron 92 mg de este compuesto en etanol y se le añadieron 0,317 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se concentró, el residuo se suspendió en 2-propanol y el precipitado se recogió por filtración para obtener 93 mg de 2-[3-ciano-4-(1 H-pirazol-1-il)fenil]isonicotinato sódico.

Ejemplo de Preparación 10

(1) Se disolvieron 1,32 g de 2-[4'-(benciloxi)-2,3'-dicianobifenil-4-il]isonicotinato de metilo, que se habían obtenido de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 8(1) usando ácido 4-(benciloxi)-3-cianofenil]bórico y 2-(3-ciano-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil]isonicotinato de metilo, en una mezcla de 50 ml de THF y 50 ml de metanol, y se añadieron 0,5 g de paladio-carbono, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,5 g de 2-(2,3'-diciano-4'-hidroxibifenil-4-il)isonicotinato de metilo.

(2) Se disolvieron 230 mg de este compuesto en DMF, y se añadieron 50 µl de yodometano y 108 mg de carbonato potásico se añadieron, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo, y el cristal precipitado se recogió por filtración, seguido de lavado con cloroformo para obtener 73 mg de 2-(2,3'-diciano-4'-metoxibifenil-4-il)isonicotinato de metilo.

(3) Se disolvieron 73 mg de este compuesto en 2 ml de metanol y 2 ml de THF, y se añadieron 220 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida y después se añadió agua al residuo, seguido de neutralización con ácido clorhídrico 1 M. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y agua para obtener 64 mg de ácido 2-(2,3'-diciano-4'-metoxibifenil-4-il)isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 11

(1) Se añadieron 58 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y 208 mg de carbonato potásico a una solución en tolueno (10 ml) de 386 mg de 2-(3-ciano-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil]isonicotinato de metilo y 534 mg de ácido 1-(triiisopropilsilil)pirrol-3-borónico, después esto se irradió con microondas y se calentó a 130 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30) para obtener 24 mg de 2-[3-ciano-4-[1-(triiisopropilsilil)-H-pirrol-3-il]fenil]isonicotinato de metilo.

(2) Se disolvieron 24 mg de este compuesto en 1 ml de THF y se le añadieron 63 µl de solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 70:30) para obtener 6 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]isonicotinato de metilo.

(3) Se disolvieron 6 mg de este compuesto en una mezcla de 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de THF y se añadieron 22 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a 60 °C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de neutralización con ácido clorhídrico 1 M. El cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de etanol y agua para obtener 1,5 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1 H-pirrol-3-il)fenil]isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 12

(1) Se disolvieron 131 mg de 2-(4-amino-3-cianofenil)isonicotinato de metilo y 67 µl de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en 1,3 ml de una solución de ácido acético, seguido de calentamiento y agitación a 100 °C durante 4 horas. La solución se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El disolvente de la capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener 100 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]isonicotinato de metilo.

(2) Se disolvieron 100 mg de 2-[3-ciano-4-(1 H-pirrol-1-il)fenil]isonicotinato de metilo en una mezcla de 2 ml de metanol y 3 ml de THF y se añadieron 66 µl de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se neutralizó con 66 µl de ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con una mezcla de 2-propanol y cloroformo (1:4). La capa orgánica se lavó con salmuera. El disolvente de la capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se recristalizó en una mezcla de 2-propanol y cloroformo (1:4) para obtener 95 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1 H-pirrol-1-il)fenil]isonicotínico.

Ejemplo de Preparación 13

(1) Una suspensión en tolueno (0,5 ml) de 20 mg de 5-(3-ciano-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)fenil]tiofeno-2-carboxilato de metilo y 10 mg de carbonato potásico se añadió a 15 mg de ácido 3-aminobencenoborónico monohidrato, y en una atmósfera de argón, se le añadieron 8 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agitó durante una noche a 100 °C, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-(3'-amino-2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (2) Se añadieron 0,2 ml una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a una solución en metanol (0,25 ml)/tetrahydrofurano (0,25 ml) de 5-(3'-amino-2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. Se

añadió ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción para hacerlo ácido y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC [elusión a través de columna: SunFire (marca registrada) C18 5 µm, 19 mm x 100 mm, disolvente: solución acuosa al 011% de MeOH/ácido = 10/90 durante 1 minuto, cambio de proporción a 95/5, que duró 8 minutos, y elusión adicional con 95/5 durante 3 minutos, caudal: 25 ml/min), obteniendo de esta forma

5

Ejemplo de Preparación 14

De la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 13 pero usando 25 mg de ácido {4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}borónico en lugar de monohidrato del ácido 3-aminobenzenoborónico, se obtuvo ácido 5-{4'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-ciano-3'-fluorobifenil-4-il}tiofeno-2-carboxílico. El compuesto se disolvió en un disolvente mixto de 0,5 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se evaporó a presión reducida y después se purificó de la misma manera que para el tratamiento de purificación en el Ejemplo 13, para obtener 9,2 mg de ácido

10

15

Ejemplo de Preparación 15

(1) Se añadieron 6 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y 70 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio a una solución en tolueno (15 ml) de 450 mg de ácido (3-ciano-4-piridin-3-ilfenil)borónico y 412 mg de 2-cloroisonicotinato de metilo ácido, y en una atmósfera de argón, ésta se calentó a 100 °C durante 2 horas. Se añadieron 3 ml de etanol, seguido de calentamiento adicional a 100 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 93:7) para obtener 127 mg de 2-(3-ciano-4-piridin-3-ilfenil)isonicotinato de etilo. F: 330.

20

25

(2) Se disolvieron 100 mg este compuesto en una mezcla de 10 ml de metanol y 3 ml de THF, se le añadieron 3 ml una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo que tuviera un pH de 3 a 4 añadiéndole ácido clorhídrico 1 M, y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de etanol y agua para obtener 54 mg de 0,3 clorhidrato del ácido 2-(3-ciano-4-piridin-3-ilfenil)isonicotínico.

30

Ejemplo de Preparación 16-269

De la misma manera que en los Ejemplos de Preparación 1 a 15, pero partiendo de los compuestos de partida correspondientes, se produjeron los compuestos de los Ejemplos de Preparación 16 a 269 que se muestran en las Tablas 3 a 20 posteriores. Las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Preparación 1 a 269 se muestran en las Tablas 3 a 20.

35

Los compuestos de fórmula (I) que son el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención producidos de esta manera pueden formarse en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la siguiente formulación.

40

(Ejemplo de Formulación)

Se toman 100 g de un principio activo y se mezclan con 652 g de lactosa y 163 g de almidón de maíz. La mezcla es, como se combina con 300 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa 10 % (por ejemplo, HPC-SL de Nippon Soda), se granula y se seca usando un granulador de capa fluidificada. El producto seco se mezcla con 50 g de hidroxipropilcelulosa de sustitución baja (por ejemplo, L-HPC de Shinetsu Chemical) y se mezcla adicionalmente con 5 g de estearato de magnesio para preparar un polvo de mezcla para formación de comprimidos. Usando una máquina de preparación de comprimidos rotatoria (por ejemplo, de Kikusui) con un mazo de preparación de comprimidos que tenga un diámetro de 8 mm y un mortero, el polvo de la mezcla se prepara en comprimidos de 200 mg cada uno.

45

50

[Tabla 1]

REj	Str	Dat	REj	Str	Dat
27		El: 287, 289	39		FN:232
28		F:298	40		FN:261
29		El: 215, 217	41		F: 296 (G-2W)
30		F:252	42		F: 235
31		F: 274, 276	43		FN:244
32		El: 269, 271	44		F: 358 (G-2W)
33		El: 279, 281	45		F: 302 (G-2W)
34		F: 336, 338	46		F: 304 (G-2W)
35		F: 282, 284	47		ES: 231
36		El: 279, 281	48		ES: 217
37		F: 251	49		F: 328 (G-2W)
38		ES: 254	50		F: 281 (G-2W)

[Tabla 2]

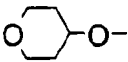
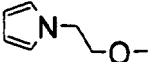
REj	Str	Dat	REj	Str	Dat
51		F:350	59		F: 421
52		FN : 258	60		AP: 443 (Na)
53		FN : 276	61		AP: 415 (Na)
54		F : 262	62		AP: 412 (Na)
55		AP: 401 (Na)	63		AP: 413 (Na)
56		APN: 287	64		AP: 412 (Na)
57		APN:259	65		AP: 429 (Na)
58		F: 392			

5

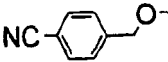
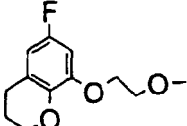
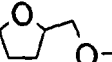
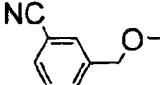
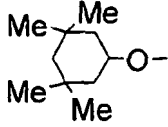
[Tabla 3]

Ej	Sin	A-X-	R ²	Dat
1	1	iBuO-	CN	F: 297; RMN: 4,00 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
2	2	iPrO-	CN	F: 283; RMN: 1,36 (6H, d), 7,41 (1H, d), 8,83 (1H, d)
3	3	MeS-(CH ₂) ₃ -O-	CN	F: 329; RMN: 4,31 (2H, t), 7,40 (1H, d), 8,83 (1H, d)
16	1	BnO-	CN	F: 331; RMN: 5,34 (2H, s), 7,71 (1H, d), 8,39 (1H, d)
17	1		CN	F: 308; RMN: 3,20-3,28 (4H, m), 7,24 (1H, d), 7,75 (1H, dd)
18	1		CN	F: 294; RMN: 3,53-3,69 (4H, m), 6,88 (1H, d), 7,67 (1H, dd)
19	1	tBu-CH ₂ -O-	CN	F: 311; RMN: 3,89 (2H, s), 7,37 (1H, d), 8,83 (1H, d)
20	1	CF ₃ -CH ₂ -O-	CN	F: 323; RMN: 5,09 (2H, c), 7,53 (1H, d), 7,80 (1H, dd)

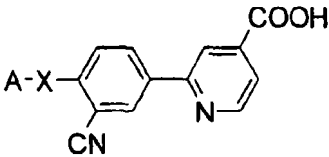
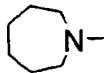
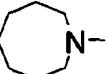
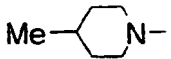

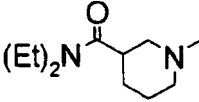
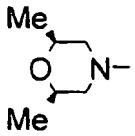
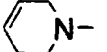
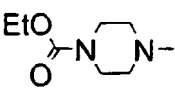

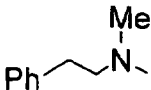
(Continuación)

Ej	Sin	A-X-	R ^z	Dat
21	1		CN	F: 325; RMN: 3,82-3,94 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
22	2	cPenO-	CN	F: 309; RMN: 5,10 (1H, m), 7,38 (1H, d), 8,83 (1H, d)
23	2	iPenO-	CN	ES: 311; RMN: 4,25 (2H, t), 7,41 (1H, d), 8,83 (1H, d)
24	2	EtO-	CN	F: 269; RMN: 1,41 (3H, t), 7,37 (1H, d), 8,83 (1H, d)
25	2	nBuO-	CN	F: 297; RMN: 4,23 (2H, t), 7,39 (1H, d), 8,83 (1H, d)
26	2		CN	F: 334; RMN: 6,01 (2H, t), 7,33 (1H, d), 8,83 (1H, d)
27	2	nPrO-	CN	F: 283; RMN: 4,19 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
28	2	2Py-CH ₂ -O-	CN	F: 332; RMN: 5,45 (2H, s), 8,35 (1H, s), 8,82 (1H, d)
29	2	3Py-CH ₂ -O-	CN	F: 332; RMN: 5,43 (2H, s), 8,36 (1H, s), 8,83 (1H, s)
30	2	iBuO-	CF ₃	F: 340; RMN: 3,98 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,76 (1H, dd)
31	2	MeO-	CN	F: 255; RMN: 4,00 (3H, s), 7,39 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
32	2	nPenO-	CN	F: 311; RMN: 4,22 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
33	2	nHexO-	CN	F: 325; RMN: 4,21 (2H, t), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
34	2	(Et) ₂ CHCH ₂ O-	CN	F: 325; RMN: 4,13 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
35	2	MeO(CH ₂) ₃ O-	CN	F: 313; RMN: 3,53 (2H, t), 7,39 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
36	2	(Et) ₂ CHO-	CN	F: 311; RMN: 0,95 (6H, t), 7,41 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
37	2	PhOCH ₂ CH ₂ O-	CN	F: 361; RMN: 4,34-4,43 (2H, m), 7,31 (2H, t), 7,78 (1H, dd)

[Tabla 4]

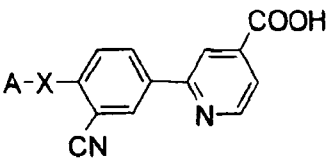
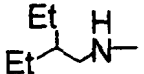
38	2	MeOCH ₂ CH ₂ O-	CN	F: 299; RMN: 3,36 (3H, s), 7,41 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
39	2		CN	F: 356; RMN: 7,46 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,94 (2H, d)
40	2		CN	F: 435; RMN: 6,52 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,78 (1H, dd)
41	2	NC-(CH ₂) ₃ -O-	CN	F: 308; RMN: 2,70 (2H, t), 7,42 (1H, d), 7,78 (1H, dd)
42	2	CHex-CH ₂ -O-	CN	F: 337; RMN: 4,03 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
43	2	HO ₂ C-CH ₂ -O-	CN	F: 299; RMN: 4,99 (2H, s), 7,29 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
44	2	H ₂ N(OC)CH ₂ -O-	CN	F: 298; RMN: 4,77 (2H, s), 7,21 (1H, d), 7,77 (1H, d)
45	2	BnO-(CH ₂) ₃ -O-	CH	F: 389; RMN: 4,51 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
46	2		CN	F: 325; RMN: 3,71 (1H, c), 7,40 (1H, d), 7,77 (1H, dd)
47	2	cHexO-	CN	F: 323; RMN: 4,65-4,74 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,75 (1H, dd)
48	2	(Me) ₂ N(CO)CH ₂ -O-	CN	F: 326; RMN: 2,86 (3H, s), 7,24 (1H, d), 7,77 (1H, d)
49	2	PhO-	CN	F: 317; RMN: 7,25 (2H, d), 7,52 (2H, t), 7,80 (1H, d)
50	2		CN	F: 356; RMN: 5,43 (2H, s), 7,46 (1H, d), 8,58 (1H, d)
51	2		CN	FN: 377; RMN: 4,86-4,96 (1H, m), 7,42 (1H, d), 8,83 (1H, d)

[Tabla 5]

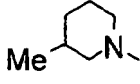
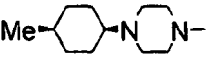
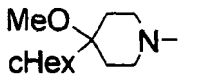
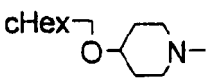
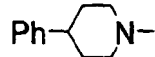
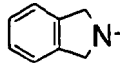
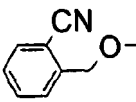
				
Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
4	4		HCl	F: 322; HCl RMN: 3,71 (4H, dd), 7,09 (1H, d), 8,20 (1H, dd)
5	5			F: 336; RMN: 3,78 (4H, dd), 7,07 (1H, d), 7,68 (1H, dd)
52	4	CHex-CH ₂ -NH-	Na	F: 358 (Na). RMN: 3,09 (2H, dd), 6,87 (1H, d), 7,58 (1H, dd)
53	1	iBuS-	Na	F:335 (Na); RMN: 3,07 (2H, d), 7,65-7,70 (2H, m), 8,24 (1H, s)
54	2	CBu-CH ₂ -O-	F: Na	309; RMN: 4,19 (2H, d), 7,36 (1H, d), 7,66 (1H, dd)
55	4		HCl	F: 322; RMN: 0,98 (3H, d), 7,78(1 H, dd), 8,43 (1H, d)
56	5			FN: 308; RMN: 3,79 (4H, dd), 7,28 (1H, d), 7,76 (1H, dd)
57	5			F: 407; RMN: 1,01 (3H, t), 7,27 (1H, d), 7,75 (1H, dd)
58	5			F: 338; RMN: 1,16 (6H, d), 7,26 (1H, d), 7,76 (1H, dd)
59	5			F: 306; RMN: 5,79-5,96 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,74 (1H, dd)
60	5			F: 381; RMN: 1,22 (3H, t), 7,28 (1H, d), 8,83 (1H, d)
61	4		Na	F: 326; RMN: 3,19-3,28 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,65 (1H, dd)
62	4	nPr-NH-	Na	F: 304 (Na); RMN: 3,20 (2H, dt), 6,37, (1H, t), 6,88 (1H,d)
63	4		Na	F: 380 (Na); RMN: 3,68 (2H, dd), 7,13 (1H, d), 7,60 (1H,d)

5

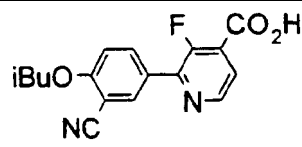
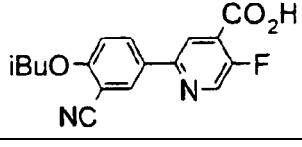
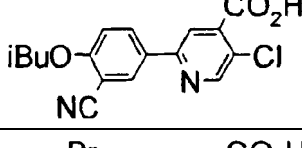
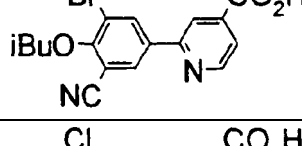
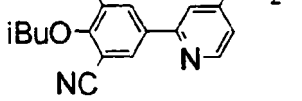
[Tabla 6]

				
Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
64	4	iBu-NH-	Na	F: 318 (Na); RMN: 3,07 (2H, dd), 6,39 (1H, t), 6,88 (1H,d)
65	4	cPen-NH-	Na	330 (Na); RMN: 3,87-3,99 (1H, m), 5,96 (1H, d), 6,92 (1H,d)
66	4	nBu-NH-	Na	F: 318 (Na); RMN: 3,23 (2H, dt), 6,87 (1H, d), 7,58 (1H,d)
67	4	nBu-N(Me)-	Na	332 (Na); RMN: 3,45 (2H, dd), 7,11 (1H, d), 7,60 (1H, dd)
68	4		Na	F: 346 (Na); RMN: 3,14 (2H, dd), 6,87 (1H, d), 7,58 (1H, dd)

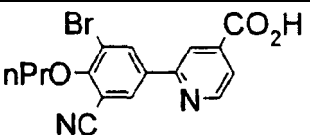
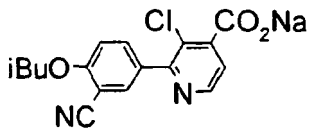
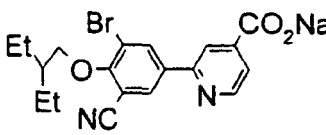
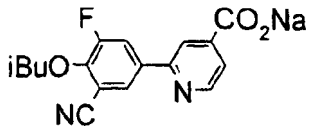
(Continuación)

Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
69	4		Na	F: 322; RMN: 2,81 (1H, dt), 7,22 (1H, d), 7,64 (1H, dd)
70	4	nHex-N(Me)-	Na	F: 338; RMN: 3,44 (2H, dd), 7,09 (1H, d), 7,62 (1H, dd)
71	4	cOct-NH-	Na	F: 350; RMN: 3,65-3,76 (1 H, m), 6,86 (1H, d), 7,56 (1H, Na dd)
72	4	cHex-NH-	Na	F: 322; RMN: 3,40-3,53 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,59 (1H, Na dd)
73	4	cHep-NH-	Na	F: 336; RMN: 3,61-3,72 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,58 (1H,d)
74	4	nPen-CH(Me)-NH-	Na	F: 338; RMN: 3,61-3,72 (1H, m), 6,89 (1H, d), 7,59 (1H,d)
75	4	nBu-N(Et)-	Na	F: 346 (Na); RMN: 3,47 (2H, c), 7,13 (1H, d), 7,61 (1H, dd)
76	4			APN: 403; RMN: 0,94 (3H, d), 7,31 (1H, d), 8,83(1 H, d)
77	4			APN: 418; RMN: 3,09 (3H, s), 7,74(1 H, dd), 8,43 (1H, d)
78	4			APN: 418; RMN: 3,26 (2H, d), 7,26(1 H, d), 8,44 (1H, d)
79	4			APN: 382; RMN: 3,79 (2H, d), 7,27(1 H, d), 8,83(1 H, dd)
80	4			APN: 340; RMN: 5,08 (4H, s), 7,03 (1H, d), 7,69 (1H, dd)
81	2		Na	F: 356; RMN: 5,51 (2H, s), 7,97 (1H, d), 8,57 (1H, d)
82	2	(Me) ₂ C=CHCH ₂ -O-	Na	F: 309; RMN: 5,49 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,66 (1H, d)

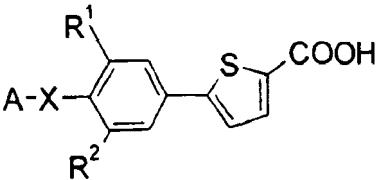
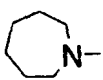
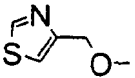
[Tabla 7]

Ej	Sin	Str	Dat
83	1		F: 315; RMN: 4,02 (2H, d), 7,42 (1H, d), 8,63 (1H, d)
84	1		F: 315; RMN: 4,00 (2H, d), 7,37 (1H, d), 8,31 (1H, d)
85	1		F: 331; RMN: 4,00 (2H, d), 7,37 (1H, d), 8,80 (1H, s)
86	2		FN: 375; RMN: 4,04 (2H, d), 7,83 (1H, dd), 8,46 (1H, s)
87	2		FN: 329; RMN: 4,05 (2H, d), 7,84 (1H, dd), 8,47 (1H, s)

(Continuación)

Ej	Sin	Str	Dat
88	2		F: 361; RMN: 4,20 (2H, t), 7,84 (1H, dd), 8,61 (1H, dd)
89	1		F: 331; RMN: 3,99 (2H, d), 7,13 (1H, d), 7,34 (1H, d)
90	2		F: 405; RMN: 4,12 (2H, d), 7,73 (1H, d), 8,45 (1H, d)
91	2		FN: 313; RMN: 4,13 (2H, d), 7,69 (1H, dd), 8,60 (1H, dd)

[Tabla 8]

						
Ej	Sin	A-X-	R ¹	R ²	Sal	Dat
6	6	iBuO-	H	NO ₂		FN: 320; RMN: 3,99 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,62(1 H, d)
92	2	nPrO-	H	CN	Na	F: 310(Na); RMN: 4,12 (2H, t), 7,16 (1H, d), 7,85 (1H, dd)
93	1	iBuO-	H	CN		FN: 300; RMN: 3,98 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,59(1 H, d)
94	5		H	CN	Na	FN: 325; RMN: 1,51-1,57 (2H, m), 3,62 (2H, dd), 7,00 (1H, d)
95	4	nBu-N(Me)-	H	CN	Na	F: 337; RMN: 2,96 (3H, s), 7,23 (1H, d), 7,79 (1H, d)
96	1	iBu-S-	H	CN	Na	F: 340 (Na); RMN: 3,02 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,85 (1H, dd)
97	2	EtO-(CH ₂) ₂ -O-	H	CN		F: 318; RMN: 1,13 (3H, t), 7,92 (1H, dd), 8,07 (1H, d)
98	2	CBu-CH ₂ -O-	H	CN		F: 314; RMN: 4,17 (2H, d), 7,58 (1H, d), 8,15 (1H, d)
99	2	MeO-	H	CN		FN: 258; RMN: 3,97 (3H, s), 7,60 (1H, d), 8,18 (1H, d)
100	2	EtO-	H	CN		FN: 272; RMN: 1,39 (3H, t), 7,59 (1H, d), 8,16 (1H, d)
101	2	iPrO-	H	CN		F: 288; RMN: 1,32 (6H, d), 7,59 (1H, d), 8,15 (1H, d)
102	2	iPenO-	H	CN		F: 316; RMN: 0,96 (6H, d), 7,59 (1H, d), 8,16 (1H, d)
103	2	nBuO-	H	CN		F: 302; RMN: 4,20 (2H, t), 7,60 (1H, d), 8,16 (1H, d)
104	2	cPenO-	H	CN		F: 314; RMN: 5,05-5,08 (1H, m), 7,59 (1H, d), 8,15 (1H, d)
105	2	cPenO-	H	CN	Na	AP: 335(a); RMN: 1,50-2,05 (8H, m), 7,12-7,40 (3H, m), 7,78-8,03 (2H, m)
106	2	3Py-CH ₂ -O-	H	CN		F: 337; RMN: 5,40 (2H, d), 7,60 (1H, d), 8,20 (1H, d)
107	2	4Py-CH ₂ -O-	H	CN		ES: 337; RMN: 5,44 (2H, s), 7,61 (1H, d), 8,23 (1H, d)
108	2		H	CN		F: 343; RMN: 5,48(2H, s), 7,60(1 H, d), 8,18(1 H, d)

5

[Tabla 9]

109	2		H	CN		F:339; RMN: 6,00 (2H, t), 7,59 (1H, d), 8,17 (1H, d)
110	2	NC-(CH ₂) ₃ -O-	H	CN		FN: 311; RMN: 4,27 (2H, t), 7,61 (1H, d), 8,19 (1H, d)
111	1	BnO-	H	CN		FN: 334; RMN: 5,36 (2H, s), 7,71 (1H, d), 8,19 (1H, d)
112	1	tBu-CH ₂ -O-	H	CN		F:316; RMN: 3,85 (2H, s), 7,60 (1H, d), 8,16 (1H, d)
113	1		H	CN		F: 313; RMN: 3,15-3,23 (4H, m), 7,18 (1H, d), 7,57 (1H, d)
114	1		H	CN		F :299; F :299; RMN: 3,54-3,63 (4H, m), 6,84 (1H, d), 7,48 (1H,d)
115	6	CPr-CH ₂ -O-	H	CN		F:300; RMN: 1,18-1,33 (1H, m), 7,59 (1H, d), 8,16 (1H, d)
116	5		H	CN	Na	FN: 325; RMN: 0,97 (3H, d), 2,74-2,85 (2H, m), 7,31 (1H, d)
117	2	cPenO-	H	Ac		FN: 329; RMN: 2,55 (3H, s), 7,24 (1H, d), 7,50 (1H, d)
118	1	PhO-	H	CN	Na	FN: 320; RMN: 6,97 (1H, d), 7,49 (2H, t), 7,87 (1H, dd)
119	2	cPen-O-	F	CN		FN:330; RMN: 5,02-5,06 (1H, m), 7,17 (H, d), 7,89 (1H, dd)

[Tabla 10]

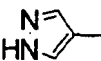
Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
7	7	iBuO-	Na	F: 320; RMN: 1,10 (3H, d), 7,27 (1H, d), 7,31 (1H, s)
120	7	tBu-CH ₂ -O-	Na	F:356(Na); RMN: 3,83 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,29 (1H, s)
121	7	PhO-	Na	FN: 338; RMN: 6,96 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,49 (2H, t)
122	7	cHexO-	Na	FN: 344; RMN: 4,58-4,68 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,33 (1H,d)
123	2	nPrO-		F: 306; RMN: 4,17 (2H, t), 7,34 (1H, d), 7,64 (1H, s)
124	2	cPenO-		F: 332; RMN: 5,03-5,12 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,63 (1H,s)
125	2	cPenO-	Na	F: 332; RMN: 5,00-5,07 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,30 (1H,s)
126	2	CPr-CH ₂ -O-		F: 318; RMN: 4,07 (2H, d), 7,32 (1H, d), 7,64 (1H, s)
127	2	EtO-		F: 292; RMN: 4,26 (2H, c), 7,33 (1H, d), 7,64 (1H, s)
128	2	MeO-		F: 278; RMN: 3,98 (3H, s), 7,34 (1H, d), 7,64 (1H, s)
129	2	iPenO-		F: 334; RMN: 4,23 (2H, t), 7,36 (1H, d), 7,63 (1H, s)
130	2	CHex-CH ₂ -O-	Na	FN:358; RMN: 3,98 (2H, d), 7,28 (1H, d), 7,31 (1H, s)
131	2	(Et) ₂ CHCH ₂ -O-	Na	FN:346; RMN: 4,07 (2H, d), 7,30 (1H, s), 7,85 (1H, dd)
132	2		Na	F:380(Na); RMN: 4,99 (2H, d), 7,65 (1H, s), 8,02 (1H, dd)

5


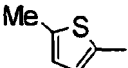
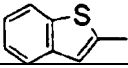
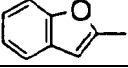
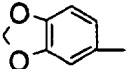
[Tabla 11]

Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
8	8	Ph-	Na	F: 301; RMN: 8,33 (1H, s), 8,55 (1H, dd), 8,64 (1H, d)
9	9		Na	FN: 289; RMN: 6,67(1 H, t), 7,95 (1H, d), 8,66 (1H, d)
10	10	4-MeO-3-CN-Ph-		APN: 354; RMN: 4,01 (3H, s), 8,47 (1H, s), 8,87 (1H, d)
11	11			APN: 288; RMN: 7,84 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,79 (1H, d)
12	12			APN:288; RMN: 6,39 (2H, t), 7,76 (1H, d), 8,50 (1H, s)

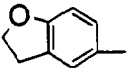
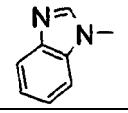
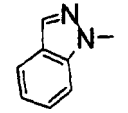
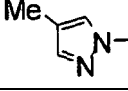
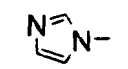
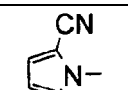
(Continuación)

Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
15	15	3Py-	0,3 HCl	ES: 302; RMN: 8,52 (1H, s), 8,60 (1H, dd), 8,93 (1H, d)
133	8	4-F-Ph-		FN: 317; RMN: 8,50 (1H, s), 8,46 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
134	8	3-MeO-Ph-		FN: 329; RMN: 3,85 (3H, s), 7,86 (1H, dd), 8,54 (1H, dd)
135	8	4-MeO-Ph-	Na	F: 331; RMN: 3,85 (3H, s), 7,12 (2H, d), 8,42 (1H, dd)
136	8	4-Cl-Ph-		FN: 333; RMN: 8,50(1 H, s), 8,56 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
137	8	4-CFg-Ph-	Na	FN: 367; RMN: 8,37 (1H, s), 8,51 (1H, dd), 8,67 (1H, d)
138	8	2-MeO-Ph-		F: 331; RMN: 3,80 (3H, s), 7,65 (1H, d), 8,91 (1H, dd)
139	8	4-Me-Ph-	Na	F: 315; RMN: 2,40 (3H, s), 7,37 (2H, d), 8,44 (1H, dd)
140	8	2Thie-		F: 307; RMN: 7,29 (1H, dd), 8,49 (1H, s), 8,51 (1H, dd)
141	8	3Thie-	Na	ES: 307; RMN: 7,57 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 8,43 (1H, dd)
142	8	3Fur-		F: 291; RMN: 7,10 (1H, dd), 8,50 (1H, dd), 8,66 (1H, d)
143	8	4-NC-Ph-		FN: 324; RMN: 8,52 (1H, s), 8,59 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
144	8	4-HOOC-Ph-		F: 345; RMN: 8,11 (2H, d), 8,59 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
145	8	2Fur		FN: 289; RMN: 6,78 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 8,57 (1H, dd)
146	8		0,3 HCl	FN: 289; RMN: 7,83 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 8,89 (1H, d)
147	8	4-iBuO-Ph-		FN: 371; RMN: 1,01 (6H, s), 7,12 (2H, d), 8,51 (1H, dd)
148	8	4-Et-Ph-		FN: 327; RMN: 1,25 (3H, t), 7,41 (2H, d), 8,53 (1H, dd)
149	8	3-Me-Ph-		FN: 313 ; RMN: 2,42 (3H, s), 7,86 (1H, dd), 8,54 (1H, dd)
150	8	2-Me-Ph-		FN: 313; RMN: 2,19 (3H, s), 7,87(1 H, dd), 8,53 (1H, dd)

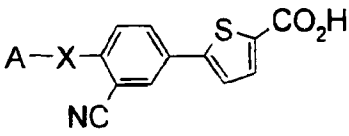
[Tabla 12]

151	8	3-Cl-Ph-		Anal: Calc. C;68,17%, H; 3,31%, N; 8,37%, Cl; 10,59% Encontrado C; 67,90%, H; 3,51%, N; 8,23%, Cl; 10,43%; RMN: 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,92 (1H, d)
152	8	2-Cl-Ph-	Na	FN: 333; RMN: 7,74(1 H, dd), 8,44 (1H, dd), 8,68 (1H, d)
153	8	4-tBu-Ph-	Na	FN: 355; RMN: 1,35 (9H, s), 7,86 (1H, dd), 8,69 (1H, d)
154	8			FN: 319; RMN: 2,17 (3H, s), 7,86 (1H, d), 8,92 (1H, d)
155	8	4-HO-Ph-		FN: 315; RMN: 6,94 (2H, d), 8,49 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
156	8		Na	FN: 319; RMN: 2,54 (3H, s), 7,54 (1H, d), 8,64 (1H, d)
157	8	3,5-di(CF ₃)-Ph-		APN: 435; RMN: 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, dd), 8,93 (1H, d)
158	8	2Naph-		APN: 349; RMN: 7,59-7,69 (2H, m), 8,61 (1H, dd), 8,93 (1H, d)
159	8			APN: 367; RMN: 8,03 (1H, s), 8,58 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
160	8			APN: 375; RMN: 7,37-7,59 (2H, m), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
161	8	4-BnO-3-NC-Ph-		APN: 430 RMN: 5,40 (2H, s), 7,99 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
162	8	2,4-diMeO-Ph-		APN: 359 RMN: 3,85 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
163	8	4-MeS-Ph-		APN: 345 RMN: 2,56 (3H, s), 8,53 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
164	8	4-(CF ₃) ₀ -Ph-		APN: 383 RMN: 7,58 (2H, d), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
165	8	4-EtO-Ph-		APN: 343 RMN: 4,12 (2H, c), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
166	8	4-PhO-Ph-		APN: 391 RMN: 7,12-7,18 (4H, m), 7,86 (1H, dd), 8,53 (1H, dd)
167	8	3,4-diMeO-Ph-		APN: 359 RMN: 3,85 (6H, d), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
168	8	4-Me ₂ N-Ph-		APN: 342 RMN: 3,00 (6H, s), 7,83 (1H, dd), 8,89 (1H, d)
169	8			APN: 343; RMN: 6,14 (2H, s), 7,85 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
170	8	3-Ph-Ph-		APN: 375; RMN: 7,35-7,60 (3H, m), 8,57 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
171	8	4-MeO-3-Me-Ph-		APN: 343; RMN: 2,24 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
172	8	4-MeO-3,5-diMe-Ph-		APN: 357; RMN: 3,74 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
173	8	3-Me-4-(CF ₃) ₀ -Ph-		APN: 397; RMN: 2,39 (3H, s), 8,56 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
174	8	4Py-		APN: 300; RMN: 8,51 (1H, s), 8,60 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
175	8	4-MeO-2,5-diMe-Ph-		APN: 357; RMN: 2,16 (6H, s), 7,86 (1H, dd), 8,91 (1H, d)

[Tabla 13]

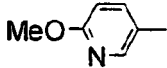
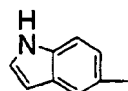
176	8	4-nBuO-Ph-		APN: 371; RMN: 0,96 (3H, t), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
177	8			APN:341; RMN: 4,63 (2H, t), 7,72 (1H, d), 8,90 (1H, dd)
178	9		Na	F: 363(Na); RMN: 7,25-7,43 (2H, m), 7,94(1H, d), 8,68(1 H, s)
179	9		Na	F: 341; RMN: 7,35 (1H, t), 8,41 (1H, s), 8,69 (1H, d)
180	9			APN:303; RMN: 7,74 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,88 (1H, d)
181	9			AP:328; RMN: 7,26 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,60 (1H, d)
182	9			APN:313; RMN: 7,69 (1H, dd), 8,56 (1H, s), 8,69 (1H, dd)

[Tabla 14]

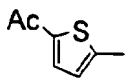
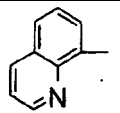
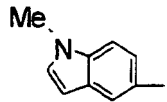
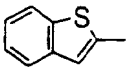
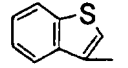
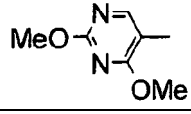
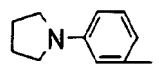
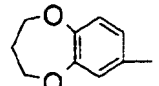
				
Ej	Sin	A-X-	Sal	Dat
13	13	3-H ₂ N-Ph-		ES: 321; H: 1,93
14	14	4-H ₂ N-3-F-Ph-		ES: 339; H: 2,51
183	8	Ph-	Na	FN: 304; RMN: 7,23 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 8,21 (1H, d)
184	8	4-Me-Ph-	Na	FN: 318; RMN: 2,39 (3H, s), 7,24 (1H, d), 7,35 (2H, d)
185	8	4-MeO-Ph-	Na	FN: 334; RMN: 3,84 (3H, s), 7,22 (1H, d), 7,95 (1H, dd)
186	8	4-CF ₃ -Ph-	Na	F: 374; RMN: 7,25 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 8,27 (1H, d)
187	8	4-Cl-Ph-	Na	FN: 338; RMN: 7,20 (1H, d), 7,58-7,68 (5H, m), 8,22 (1H, d)
188	13	3Py-		ES:307
189	13	3-Me-Ph-		ES:320
190	13	2-Me-Ph-		ES: 320; H: 2,94
191	13	3-HO-Ph-		ES: 322; H: 2,50
192	13	2,3-diMe-Ph-		ES:334
193	13	3-MeO-Ph-		ES: 336; H: 2,91

5

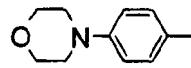
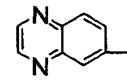
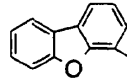
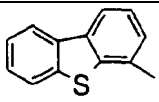
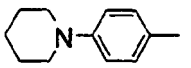
[Tabla 15]

194	13	2-MeO-Ph-		ES:336
195	13			ES: 337
196	13	2-Cl-Ph-		ES: 340; H: 2,90
197	13			ES: 345; H: 2,80
198	13	4-Ac-Ph-		ES: 348; H: 2,68
199	13	4-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2,92
200	13	3-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2,49
201	13	3-HOOC-Ph-		ES: 350

(Continuación)

202	13		ES:354
203	13	1Naph-	ES:356
204	13	2Naph-	ES: 356; H:3,38
205	13		ES: 357
206	13		ES: 359; H:3,15
207	13		ES: 362; H: 3,67
208	13		ES: 362; H: 3,15
209	13	4-tBu-Ph-	ES: 362; H:3,54
210	13	3-AcNH-Ph-	ES: 363; H: 2,44
211	13	3,4-diMeO-Ph-	ES: 366
212	13		ES:368
213	13	2-CF ₃ -Ph-	ES: 374; H:2,92
214	13		ES: 375
215	13	3-[Me ₂ N(CO)]-Ph-	ES: 377
216	13		ES: 378; H:2,96

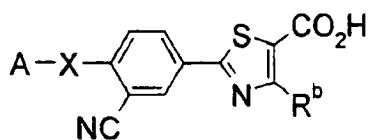
[Tabla 16]

217	13	3-Ph-Ph-	ES: 382; H: 3,46
218	13	3-[MeS(O) ₂]-Ph-	ES:384
219	13	4-cHex-Ph-	ES: 388; H: 3,84
220	13	2-(CF ₃) ₀ -Ph-	ES:390
221	13		ES: 391; H: 2,96
222	13		ES:358
223	13		ES: 396; H: 3,37
224	13	4-PhO-Ph-	ES: 398; H: 3,46
225	13		ES: 412; H: 3,46
226	13		ES:389
227	14	4-H ₂ N-3-MeO-Ph-	ES: 351; H: 3,19

(Continuación)

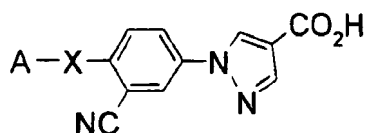
228	13		ES: 554; H: 3,02
229	13	4-AcNH-Ph-	ES: 363; H: 2,43
230	13		ES: 386; H: 3,43
231	13	2-PhO-Ph-	ES: 398
232	13	4-[Ph(CO)]-Ph-	ES: 410; H: 3,20
233	13		ES: 485
234	13	4-iPrO-Ph-	ES: 364; H: 3,26
235	13	4-BnO-Ph-	ES: 412; H: 3,51
236	13		ES: 357; H: 2,07

[Tabla 17]



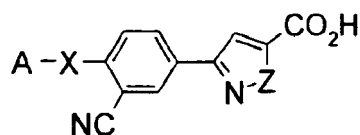
Ej	Sin	A-X-	Rb-	Sal	Dat
237	8	Ph-	Me-		AP: 321; RMN: 2,71 (3H, s), 7,78 (1H, d), 8,49 (1H, d)
238	8	4-Me-Ph-	Me-	Na	F: 335; RMN: 2,40 (3H, s), 7,37 (2H, d), 8,20 (1H, dd)
239	8	4-Et-Ph-	Me-		AP: 349; RMN: 2,65-2,76 (5H, m), 7,41 (2H, d), 8,47 (1H, d)
240	8	4-(CF ₃)O-Ph-	Me-		AP: 405; RMNC: 2,70 (3H, s), 7,58 (2H, d), 8,51 (1H, d)
241	8	4-MeO-Ph-	Me-		AP: 351; RMN: 2,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 8,44 (1H, d)
242	8	3-MeO-Ph-	Me-		AP: 373(Na); RMN: 2,71 (3H, s), 3,84 (3H, s), 8,48 (1H, d)
243	8	3-Me-Ph-	Me-		AP: 335; RMN: 2,41 (3H, s), 2,70 (3H, s), 8,32 (1H, dd)
244	8	4-tBu-Ph-	Me-		APN:375; RMN: 1,35 (9H, s), 2,71 (3H, s), 7,77 (1H, d)
245	8	3Fur-	Me-		APN:309; RMN: 2,70 (3H, s), 7,10 (1H, dd), 8,29 (1H, dd)
246	8	3Thie-	Me-		APN:325; RMN: 2,70 (3H, s), 7,57 (1H, dd), 7,87 (1H, d)
247	8	4-Me ₂ N-Ph-	Me-		APN:362; RMN: 2,70 (3H, s), 3,00 (6H, s), 7,71 (1H, d)
248	8	Ph-	Et-		AP: 357(Na); RMN: 3,14 (2H, c), 7,52-7,70 (5H, m), 7,78 (1H, d)
249	8	4-Me-Ph-	Et-		AP: 371 (Na); RMN: 1,29 (3H, t), 2,40 (3H, s), 7,75 (1H, d)
250	8	Ph-	H-		APN: 305; RMN: 7,52-7,61 (3H, m), 7,81 (1H, d), 8,50 (1H, s)

[Tabla 18]



Ej	Sin	A-X-	Dat
251	8	Ph-	APN: 288; RMN: 7,46-7,69 (5H, m), 8,55 (1H, d), 9,23 (1H, s)
252	8	4-Me-Ph-	APN: 302; RMN: 2,40 (3H, s), 8,52 (1H, d), 9,22 (1H, s)
253	8	2Thie-	APN: 294; RMN: 7,28 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, s)
254	8	4-MeO-Ph-	APN:318; RMN: 3,84 (3H, s), 7,75 (1H, d), 8,51 (1H, d)
255	8	3-Me-Ph-	APN:302; RMN: 2,41 (3H, s), 7,77 (1H, d), 8,17 (1H, s)
256	8	4-tBu-Ph-	APN: 344; RMN: 1,35 (9H, s), 7,58 (4H, s), 8,16 (1H, s)
257	8	3Fur-	APN: 278; RMN: 7,08 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 9,21 (1H, s)
258	8		APN: 330; RMN: 4,62 (2H, t), 7,72 (1H, d), 8,19 (1H, s)
259	8	3Thie-	APN:294; RMN: 7,55 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 9,22 (1H, s)

[Tabla 19]



5

Ej	Sin	A-X-	Z	Dat
260	8	Ph-	NMe	AP: 326(Na); RMN: 4,16 (3H, s), 8,25 (1H, dd), 8,39 (1H,d)
261	8	Ph-	O	APN:289; RMN: 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,57 (1H, d)
262	8	4-Me-Ph-	O	APN:303; RMN: 2,40 (3H, s), 7,78 (1H, d), 7,91 (1H, s)
263	8	4-tBu-Ph-	O	APN:345; RMN: 1,35 (9H, s), 7,80 (1H, d), 7,97 (1H, s)
264	8	3Thie-	O	APN:295; RMN: 7,67 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,03 (1H, s)
265	8	3Fur-	O	APN:279; RMN: 7,91 (2H, s), 7,93 (1H, s), 8,50 (1H, d)

x

[Tabla 20]

Ej	Sin	Str	Dat
266	8		APN: 367; RMN: 8,03 (1H, s), 8,58 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
267	8		APN: 375; RMN: 7,37-7,59 (2H, m), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H,d)
268	8		APN:305; RMN: 7,78 (1H, d), 8,63 (1H, s), 8,68(1 H, d)
269	8		APN: 361; RMN: 1,35 (9H, s), 7,77 (1H, d), 8,62 (1H, s)

[Ejemplos]

El efecto farmacológico del inhibidor de xantina oxidasa no purínico de la presente invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Los resultados de ensayo de los compuestos de fórmula (I) para su efecto inhibidor de xantina oxidasa se muestran como Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia: Actividad de Inhibición de Xantina Oxidasa:

(1) Preparación de compuesto de ensayo:

Un compuesto de ensayo se disolvió en DMSO (de Nacalai) para tener una concentración de 10 mM y después justo antes de su uso, su concentración se ajustó a la deseada.

(2) Método de medición:

La actividad inhibidora de xantina oxidasa del compuesto de la presente invención se evaluó de acuerdo con un método parcialmente modificado de un método descrito en una referencia "Free Radic. Biol. Med. 6, 607-615, 1992". Concretamente, se mezcló xantina oxidasa (derivada de suero de mantequilla, de Sigma) con tampón fosfato 50 mM para llegar a 0,03 unidades/ml, y se aplicó a una placa de 96 pocillos en una cantidad de 50 μ l/pocillo. El compuesto de ensayo diluido hasta tener una concentración final se añadió a la placa en una cantidad de 2 μ l/pocillo y se procesó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió Pterina (de Sigma) a él para tener una concentración final de 5 μ M en una cantidad de 50 μ l/pocillo y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos. En una condición de excitación a 345 nm y emisión a 390 nm (la pterina se oxida por xantina oxidasa para proporcionar isoxantopterina y en esta condición emite luz), la muestra se analizó usando un lector de microplacas sapphire (de Tacan).

La emisión de luz por isoxantopterina en presencia o ausencia de xantina oxidasa se definió como 0 % de inhibición y 100 % de inhibición, respectivamente, y se calculó la concentración (CI_{50}) del compuesto de ensayo para 50 % de inhibición.

Los compuestos de fórmula (I) tuvieron buena actividad de inhibición de xantina oxidasa. Se muestra CI_{50} de compuestos típicos en Ejemplos de Preparación en la siguiente Tabla 21.

[Tabla 21]

Ejemplo de Preparación	CI_{50} (nM)	Ejemplo de Preparación	CI_{50} (nM)	Ejemplo de Preparación	CI_{50} (nM)	Ejemplo de Preparación	CI_{50} (nM)
1	3,6	3	5,0	4	1,2	6	6,9
7	2,2	16	2,6	20	10	21	4,1
30	6,3	37	4,2	40	7,3	51	4,3
53	2,5	55	1,3	59	2,8	67	3,1
73	1,1	77	2,2	82	3,1	83	3,2
85	4,0	86	5,8	92	3,2	95	4,1
96	2,9	106	2,8	109	5,1	110	13
111	2,5	113	1,8	116	2,0	117	5,9
118	6,3	132	3,7	119	1,5	209	0,5

La CI_{50} de los compuestos de los Ejemplos de Preparación 8 a 14, 133, 138, 141, 143, 145, 153, 158 a 164, 166, 169, 172, 179, 197, 199, 216, 219, 221, 226, 237, 240, 243, 250, 251 y 252 fue como máximo 20 nM.

La Referencia de Patente 1 dice que la CI_{50} para la actividad de inhibición de xantina oxidasa del compuesto A (Ejemplo 77 en la Referencia de Patente 1) a la que se hace referencia en el siguiente Ejemplo es 1,8 nM. Una referencia dice que la CI_{50} para actividad inhibidora de xantina oxidasa del compuesto B (Ejemplo 12 en la Referencia de Patente 7) es 5,8 nM (Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 11, 2001, 879-882, N° de Compuesto 5e).

Compuesto A: ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

Compuesto B: ácido 1-(3-ciano-4-neopentiloxifenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Los ensayos anteriores confirman que los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención tienen una fuerte actividad inhibidora de xantina oxidasa.

Los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención se ensayaron y evaluaron con respecto al efecto terapéutico para úlcera gástrica y úlcera de intestino delgado, de acuerdo con los siguientes procedimientos de ensayo.

5

Ejemplo 1: Efecto farmacológico en modelo de úlcera gástrica

Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa 0,5 % (MC) para preparar un líquido químico que tuviera una concentración de 5 ml/kg; y este se administró por vía oral a ratas SD (n = 12 en cada grupo). El compuesto de ensayo se controló para que fuera 10 mg/kg o 30 mg/kg. Se preparó por separado un grupo de control, en el que se administró por vía oral 5 ml/kg de la solución de MC 0,5 % a las ratas. Después de 1 hora, se administró por vía oral AINE 40 mg/kg, diclofenaco (de Sigma) a todas las ratas de todos los grupos, como una suspensión en una solución de MC 0,5 % (5 ml/kg). En 6 horas después de la administración de diclofenaco, la longitud de la úlcera formada en el cuerpo gástrico se midió usando un estereomicroscopio (de Nikon) y un micrómetro (de Olympus) y se promediaron los datos de 12 casos. La potencia antiulceración (%) del compuesto de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

15

Potencia Antiulceración (%): $[1 - (\text{longitud media de úlcera de grupo al que se le administró compuesto} / \text{longitud media de úlcera de grupo al que se le administró MC 0,5 \%})] \times 100$.

20

Como resultado, los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención mostraron una potencia inhibidora significativa (ensayo de t de Student, p < 0,05), en comparación con el grupo de control. La potencia inhibidora de cada compuesto se muestra entre paréntesis después del Número de Ejemplo de Preparación. Ejemplo de Preparación 8 (72 %: 30 mg/kg), 183 (27 %: 30 mg/kg), 237 (32 %: 10 mg/kg), 251 (43 %: 30 mg/kg), 254 (32 %: 30 mg/kg), Compuesto A (36 %: 30 mg/kg), Compuesto B (43 %: 30 mg/kg).

25

Por otro lado, en el grupo al que se le administraron 30 mg/kg de alopurinol, no se confirmó potencia inhibidora. Los resultados anteriores confirman que los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención tienen un excelente efecto inhibidor para úlcera gástrica.

30

Ejemplo 2: Efecto farmacológico en modelo de úlcera intestino delgado

Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa 0,5 % (MC) para preparar un líquido químico que tuviera una concentración de 5 ml/kg; y este se administró por vía oral a ratas SD (n = 10 en cada grupo). El compuesto de ensayo se controló para que fuera 10 mg/kg en cada caso. Se preparó por separado un grupo de control, en el que se administró por vía oral 5 ml/kg de la solución de MC 0,5 % a las ratas. Después de 1 hora, se administraron por vía oral 10 mg/kg de AINE, indometacina (de Sigma) a las ratas, como una suspensión en solución de MC 0,5 % (5 ml/kg). En 9 horas después de la administración de indometacina, el compuesto de ensayo se administró de nuevo por vía oral a cada rata en la misma cantidad que anteriormente; después de 24 horas, el área de la úlcera formada en el intestino delgado se midió usando un estereomicroscopio (de Nikon) y un micrómetro (de Olympus) y se promediaron los datos de 10 casos. La potencia antiulceración (%) del compuesto de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

35

40

Potencia Antiulceración (%): $[1 - (\text{área media de úlcera de grupo al que se administró compuesto} / \text{área media de úlcera de grupo al que se administró MC 0,5 \%})] \times 100$.

45

Como resultado, todos los compuestos mostraron una potencia inhibidora significativa (ensayo de t de Student, p < 0,05), en comparación con el grupo de control. La potencia inhibidora de cada compuesto se muestra en el paréntesis después del Número de Ejemplo de Preparación.

50

Ejemplo de Preparación 8 (29 %), 183 (30 %), 237 (59 %), 250 (73 %), 251 (41 %), 254 (46 %).

Por otro lado, en el grupo al que se le administraron 10 mg/kg de alopurinol, no se confirmó potencia inhibidora. Un inhibidor de bomba de protones usado como un agente para tratar úlcera gástrica, omeprazol (de Sigma) fue ineficaz en este ensayo. Los resultados anteriores confirman que los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención tienen un efecto inhibidor excelente para úlcera de intestino delgado.

55

Como en lo anterior, los compuestos de la presente invención mostraron un efecto corrector tanto en el modelo de úlcera gástrica como en el modelo de úlcera de intestino delgado, y ningún remedio convencional pudo tener el efecto.

60

Los resultados de ensayo mostrados en los ejemplos anteriormente mencionados confirman que los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención tienen una potencia fuerte de inhibición de xantina oxidasa, y en ensayos animales, los compuestos muestran un excelente efecto de curación de úlcera digestiva. En consecuencia, se espera que estos compuestos sean un agente para tratar o prevenir úlcera que se forma en el tracto digestivo por el ataque al mismo tal como ácido gástrico, pepsina, estrés, bacterias *Helicobacter pylori* o AINE. Además, los compuestos como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente

65

invención no tienen una estructura purínica y su toxicidad es baja y, en consecuencia, son superiores a alopurinol en la eficacia como se ha mencionado anteriormente.

[Aplicabilidad industrial]

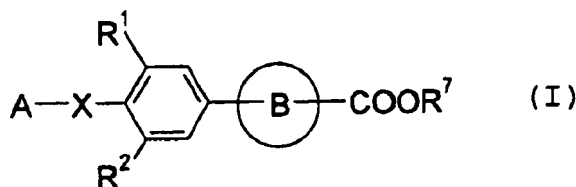
5

La composición farmacéutica de la presente invención es útil como un agente para tratar o prevenir úlcera que se forma en el tracto digestivo por el ataque de ácido gástrico, pepsina, estrés, *Helicobacter pylori*, AINE, etc. En particular, la composición farmacéutica de la presente invención es eficaz también para úlcera en el intestino delgado, para la que remedios para úlcera gástrica/duodenal que inhiben la secreción de ácido gástrico tales como inhibidores de bomba de protones son ineficaces y es por lo tanto útil como un agente de tratamiento de úlceras hasta el momento desconocido en la técnica. Además, es superior al alopurinol en la eficacia y la seguridad.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir úlcera digestiva, siendo el compuesto un inhibidor de xantina oxidasa distinto de purina que es un derivado de ácido carboxílico de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

R¹: H o halógeno,

R²: -CN, -NO₂, halógeno-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o -CO-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

A: alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, -Y-cicloalquilo, -Y-grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, -Y-grupo heterocíclico saturado que contiene oxígeno, -Y-arilo opcionalmente condensado o -Y-heteroarilo;

en el que el alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y el alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo G1; y el cicloalquilo, el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y el grupo heterocíclico saturado que contiene oxígeno pueden estar sustituidos con de 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y el siguiente grupo G1; y el arilo opcionalmente condensado y el heteroarilo pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo G2;

grupo G1: hidroxilo, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, halógeno lineal o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, -O-R⁵, -O-halógeno-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, -O-CO-R⁵, -O-bencilo, -O-fenilo, -NR³R⁴, -NH-CO-R⁵, -CO₂-R⁵, -CO-R⁵, -CO-NR³R⁴, -CO-fenilo, -S-R⁵, -SO₂-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, -SO₂-fenilo, -NH-SO₂-naftaleno-NR³R⁴, fenilo, cicloalquilo y -alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado-O-R⁵;

R⁵: H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R³ y R⁴: iguales o diferentes, representando cada uno H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y

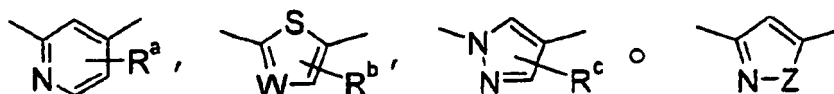
R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar un grupo heterocíclico monocíclico saturado que contiene nitrógeno;

Y: enlace, alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado, alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, (alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado)-O- o (alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado)-O-(alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado)-;

X: enlace, -O-, -N(R⁶)- o -S-;

R⁶: H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

anillo B: un grupo divalente representado por una de las siguientes fórmulas:



en las que los símbolos en las fórmulas tienen los siguientes significados:

W: CH o N,

Z: O, S o NR^d,

R^a a R^c: H, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o halógeno, y

R^d: H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; y

R⁷: H o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

2. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B es un grupo cíclico seleccionado entre piridina, tiofeno, tiazol y pirazol.

3. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es H, R² es CN, R⁷ es H, cada R^a a R^c es H o metilo, X es -O- o un enlace, A es (-O-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado)-fenilo sustituido, fenilo o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

4. El compuesto de acuerdo con fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotínico, ácido

- 5-(2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido
 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 1-(2-cianobifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico,
 ácido 1-(2-ciano-4'-metoxibifenil- 4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido
 5 1-(3-ciano-4-neopentiloxifenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido
 2-[2-ciano-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4-metil-1,3tiazol-5-carboxílico, ácido
 2-(2-ciano-3'-metoxi-bifenil-4-il)-4-metil-1,3tiazol-5-carboxílico, ácido
 2-[2-ciano-4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y sales de los mismos.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la úlcera digestiva es la que se forma en el tracto digestivo inferior.
6. El compuesto de acuerdo con fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la úlcera digestiva es la que se forma en el intestino delgado.
- 15 7. El compuesto de acuerdo con fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la úlcera digestiva es la que se forma en el estómago.
8. El compuesto de acuerdo con fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el método
 20 comprende administración de dicho compuesto a un paciente al que se le está administrando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
9. Una preparación combinada que comprende un inhibidor de xantina oxidasa no purínico de acuerdo con fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.