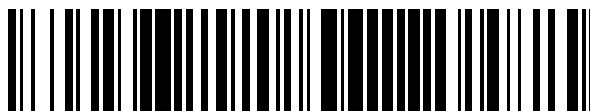


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 937**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2005** **E 05727183 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 1728504**

54 Título: **Estabilizante de emulsión**

30 Prioridad:

24.03.2004 JP 2004087023

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.10.2013

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:

YOSHINARI, TOMOHIRO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 937 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

Estabilizante de emulsión

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida o semisólida oral que forma o mantiene una emulsión estable, y a una preparación que comprende la presente composición.

Técnica anterior

- 10 El Sistema de Administración de Fármacos Auto Micro-Emulsionante (SMEDDSTM) es un sistema de administración de fármacos desarrollado por Gattetossé (Francia). Este sistema está compuesto por tres componentes, un tensioactivo, un cotensioactivo, y una fase de lípidos (remitirse al documento patente 1 más abajo). El presente sistema es una mezcla compatible de estos tres componentes, que se caracteriza porque una microemulsión se produce en forma espontánea cuando el agua se añade al mismo como cuarto componente. Un ejemplo bien conocido de una aplicación de esta tecnología es NeoralTM, que es una preparación de agente inmunosupresor de Ciclosprin que está disponible en comercios en Novartis.

- 15 Por otro lado, los jugos digestivos diferentes del agua pura en lo que respecta a que contienen diversos tipos de especies iónicas. Además, el valor de pH es diferente dependiendo de la ubicación en el tracto digestivo. Por este motivo, no son inusuales los casos en que se forma una microemulsión en agua pura pero no se forma en el tracto digestivo. De ese modo, se desea un sistema en el que se forma o mantiene una microemulsión con favorable reproducibilidad aún en el tracto digestivo, en el que hay muchos factores que actúan adversamente en la estabilidad de la emulsión.

- 20 El documento US 6 054 136 divulga una micro-emulsión líquido oral para la administración oral que comprende una fase lipofílica, un tensioactivo, un co-tensioactivo y un principio activo farmacéutico. Por ejemplo, el ejemplo 6 muestra una mezcla para llenar cápsulas que comprende glicéridos de ácidos grasos poliglicolizados C₈-C₁₈, glicéridos de ácidos grasos poliglicolizados C₈-C₁₀ y un principio activo.

- 25 El documento WO 03/055466 divulga una micro-emulsión farmacéutica líquida para cápsulas, que comprende un principio activo, un aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (cremophor RH 40) como primer tensioactivo y como segundo tensioactivo polietilenglicol-ácido caprílico/ácido cáprico.

- 30 El documento EP 1 236 476 divulga una composición farmacéutica para el uso oral, en la que se forma una emulsión disolviendo o dispersando (1) un compuesto medicinal insoluble o levemente soluble en agua representado por la misma fórmula según lo reivindicado en la reivindicación 12, en (2) un vehículo que comprende dos o más tensioactivos que tienen diferentes HLB. Los ejemplos utilizan una combinación de glicéridos poliglicolizados saturados e insaturados tal como Labrasol (que tiene un HLB alto, es decir ³8) y Labrafil WL (que tiene un HLB bajo). El aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, Cremophor EL, es previsto como otro tensioactivo apropiado.

Divulgación de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

- 35 La presente invención tiene el objetivo de proporcionar una composición farmacéutica que forma una microemulsión estable en el tracto digestivo que incluye un componente medicinal, específicamente, un componente medicinal insoluble en agua, y tiene una alta biodisponibilidad; y un procedimiento de fabricación del mismo.

Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona;

- 40 (1) Una composición farmacéutica líquida o semisólida oral que comprende un compuesto medicinal y dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares según lo divulgado en las reivindicaciones.

Efectos de la invención

- 45 La composición farmacéutica de la presente invención forma una microemulsión estable, o puede mantener esta microemulsión estable. Además, cuando una preparación que contiene la composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral, se forma o mantiene una microemulsión estable en la que las micropartículas que comprenden un principio activo están dispersas en el tracto digestivo, y como resultado, en gran parte se mejora la absorbabilidad del principio activo, particularmente un principio activo difícilmente soluble en agua del tracto digestivo, y la biodisponibilidad del mismo se vuelve mayor.

Breve descripción de los dibujos

- 50 La Fig. 1 es una fotografía que compara la condición líquida de las composiciones obtenidas en el Ejemplo 1 y

Ejemplo de Referencia 1.

La Fig. 2 es un diagrama que muestra los resultados de la evaluación de turbidez (índice de absorción en una longitud de onda de 550 nm) para las composiciones obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo de Referencia 1.

5 La Fig. 3 es una fotografía que compara el estado líquido después del ensayo de elución para las composiciones obtenidas en el Ejemplo 6 y Ejemplo de Referencia 2.

La Fig. 4 es un gráfico que compara el cambio en la concentración sanguínea del compuesto A para la administración oral de las composiciones obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo de Referencia 1.

Explicación de símbolos

(A) Agua purificada

10 (3) Solución acuosa de NaCl 1 M

(C) Solución de la Farmacopea Japonesa N° 2 (pH 6,8)

Mejor modo para llevar a cabo la invención

15 La composición farmacéutica de la presente invención es una composición semisólida o líquida que comprende dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares y que tiene la función de dispersar en forma uniforme un principio activo en una microemulsión mientras está en el tracto digestivo. En la presente especificación, el término "microemulsión" indica un material en el que una fase dispersa (fase que contiene el principio activo) está en un estado de ser solubilizada en un medio disperso a través de las micelas del tensioactivo, y el diámetro de gotita es 400 nm o menor, preferentemente 100 nm o menor, y más preferentemente 50 nm o menor. La microemulsión es un sistema que es termodinámicamente estable, y es sustancialmente diferente de una emulsión común (macroemulsión) que es termodinámicamente inestable. Además, el diámetro de gotita de la microemulsión puede medirse con cualquier procedimiento apropiado de procedimiento de barrido con láser (teoría de Mie) y procedimiento de barrido con luz dinámica (procedimiento de correlación fotónica). Por ejemplo, la medición puede llevarse a cabo utilizando LA-920 (fabricado por Horiba Ltd.) en el caso de procedimiento de barrido con láser, y LB-550 (fabricado por Horiba Ltd.) en el caso de procedimiento de barrido con luz dinámica. La composición 20 farmacéutica semisólida o líquida de la presente invención puede ser transparente o no transparente.

Además, la formación de una emulsión mediante la composición farmacéutica de la presente invención puede evaluarse fácilmente midiendo la turbidez del líquido de dispersión en el que 0,3 g de la composición farmacéutica está disperso en 20 ml del disolvente (solución acuosa de cloruro de sodio 1M o Solución de la Farmacopea Japonesa N° 2) que es calentado hasta 40°C, utilizando espectrofotómetro (longitud de onda 550 nm, longitud celular 1 cm). Después, la absorbancia es 0,2 o menor, preferentemente 0,1 o menor, y más preferentemente 0,05 o menor para cualquier disolvente que deba utilizarse. 30

La composición farmacéutica para el uso oral de la presente invención contiene 2 o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares. Aquí, la diferencia de pesos moleculares entre el tensioactivo que tiene mínimo peso molecular y el tensioactivo que tiene máximo peso molecular es preferentemente 300 o más, más preferentemente 800 o más, y mucho más preferentemente 1.200 o más. 35

En la presente invención, los dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares son preferentemente tensioactivos de una serie homóloga. El término "serie homóloga" en los "tensioactivos de una serie homóloga" utilizado en la presente memoria significa que los tensioactivos relevantes están compuestos cada uno de la misma clase de unidad constituyente tal como la relación entre los glicéridos de ácidos grasos de cadena larga que tienen polioxietilenos de cadena larga como grupos hidrofílicos, y glicéridos de ácidos grasos de cadena media que tienen polioxietilenos de cadena corta como grupos hidrofílicos. 40

Los tensioactivos no iónicos y tensioactivos obtenidos de materiales naturales y similar pueden utilizarse como los tensioactivos anteriores. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos anteriores que deben utilizarse incluyen éteres de ácidos grasos de glicerina, aductos de óxido de etileno- ácidos grasos, aductos de óxido de etileno-alcohol superior, aductos de óxido de etileno-alquilfenol, aductos de óxido de etileno-éster de ácidos grasos de alcohol polihídrico, aductos de óxido de etileno-alquilamina superior, aductos de óxido de etileno- amida de ácidos grasos, aductos de óxido de etileno-aceite, éteres de ácidos grasos-pentaeritritol, éteres de alquil alcohol polihídrico, amidas de ácidos grasos de alcanolaminas, y similar. Específicamente, preferentemente se utilizan ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sorbitol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, 45 ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerina polioxietilenada, aceite de ricino polioxietilenado (aceite de ricino polietoxilado), aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado), copolímero de polipropilenglicol y polioxietileno, éster de ácidos grasos de glicerina, éster de ácidos grasos de poliglicerina, y similar. 50

Los ejemplos de tensioactivos de origen natural que deben utilizarse incluyen fosfolípidos de lecitina tal como lecitina

de yema de huevo (nombre comercial; PL-100H, QP corporation), lecitina de soja (nombre comercial: Lecinol S-10, Nikko Chemicals), y similar.

Además, es preferente que los dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares en la presente invención tengan un valor HLB de 12 o más, y que preferentemente tengan un valor HLB de 14 o más.

- 5 Los glicéridos de ácidos que tienen cadenas de polioxietileno como grupos hidrofílicos son preferibles como los dos o más tensioactivos con diferentes pesos moleculares en la presente invención; específicamente, son preferentes las combinaciones de glicéridos de ácidos grasos de cadena larga que tienen polioxietilenos de cadena larga como grupos hidrofílicos, y glicéridos de ácidos grasos de cadena media que tienen polioxietilenos de cadena corta como grupos hidrofílicos. Más específicamente, se ejemplifica una combinación en la que los glicéridos de ácidos grasos de cadena larga que tienen polioxietilenos de cadena larga como grupos hidrofílicos son glicéridos de ácidos grasos C_{14-20} que tienen cadenas de polioxietileno en las que el número de repeticiones de unidad de óxido de etileno es 20 a 500 como grupos hidrofílicos y los glicéridos de ácidos grasos de cadena media que tienen polioxietilenos de cadena corta como grupos hidrofílicos son glicéridos de ácidos grasos C_{4-14} que tienen cadenas de polioxietileno en las que el número de repeticiones de unidad de óxido de etilenos es 2 a 20 como grupos hidrofílicos, y similar, tal como una combinación de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado y polietilenglicol-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, una combinación de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40) y polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y similar.

- 15 En la composición farmacéutica líquida o semisólida oral que comprende dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares, el contenido de los tensioactivos es 10 % en peso o más con respecto a la composición farmacéutica total, preferentemente 20 % en peso o más.

Además, cuando dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares son glicéridos de ácidos grasos de cadena larga que tienen polioxietilenos de cadena larga como grupos hidrofílicos, y glicéridos de ácidos grasos de cadena larga que tienen polioxietileno de cadena corta como grupos hidrofílicos, las relaciones de mezcla respectivas en la composición farmacéutica son 1:10 a 10:1, preferentemente 1:5 a 5:1.

- 25 Aunque no hay restricciones particulares sobre los componentes medicinales que pueden estar contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención, la presente invención tiene, particularmente para un principio activo difícilmente soluble en agua o insoluble en agua, efectos superiores en términos de incrementar la absorbabilidad en el tracto digestivo y mejorar la biodisponibilidad del principio activo cuando es administrado por vía oral.

- 30 El término "difícilmente soluble en agua o insoluble en agua" en el "principio activo difícilmente soluble en agua o insoluble en agua" mencionados más arriba indica una solubilidad menor que 10 mg/ml, en agua a 25°C, preferentemente menor que 0,1 mg/ml. La solubilidad puede medirse mediante un procedimiento común.

- Los ejemplos de "anillo de 5 a 6 miembros" en el "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 en la fórmula (I) más arriba incluyen grupos formados eliminando un átomo de hidrógeno de los hidrocarburos aromáticos de 6 miembros tal como benceno; hidrocarburos alifáticos de 5 a 6 miembros tal como ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno; anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tienen 1 a 4 de 1 a 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol; y anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 de 1 a 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, piran, tetrahidropiran, tetrahidropirran, y similar. Sin embargo, entre estos grupos son preferentes benceno, furano, tiofeno, piridina, ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiran (preferentemente anillo de 6 miembros), y similar para el "anillo de 5 a 6 miembros", entre otros, benceno es preferente.

- Los ejemplos de "sustituyentes" opcionalmente poseídos por los "anillos de 5 a 6 miembros" del "anillos de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos" representados por R^1 incluyen un átomo de halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, grupo tiol opcionalmente sustituido (en el que el átomo de azufre puede oxidarse para formar un grupo sulfinilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido), grupo amino opcionalmente sustituido, grupo arilo opcionalmente sustituido, grupo carboxilo opcionalmente esterificado, y grupo aromático opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de halógeno como sustituyentes en R^1 incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo, entre otros es preferente un flúor u cloro.

- 55 Los ejemplos de alquilo en el alquilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R^1 incluyen alquilo C_{1-10} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y preferentemente un alquilo (C_{1-6}) inferior. Los ejemplos de sustituyente en el alquilo opcionalmente sustituido incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o

- similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) o similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- 10 Los ejemplos de cicloalquilo para el cicloalquilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R¹ incluyen cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similar. Los ejemplos de sustituyente en el cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, y o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, y similar), alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, y el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos de sustituyente en el grupo hidroxilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R¹ incluyen:

- (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, noilo y decilo, y preferentemente un alquilo (C₁₋₆) inferior;
- (2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido que puede comprender heteroátomos (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado que tiene 1 a 2 heteroátomos tal como tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo (preferentemente tetrahidropiranilo, etc.); o similar);
- (3) un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, preferentemente un alqueno (C₂₋₆) inferior);
- (g) un cicloalqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);
- (5) un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenil- alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.) o similar);
- (6) un formilo o acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanilo que tiene 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, o similar), alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), o similar); o
- (7) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar; y

- los ejemplos de sustituyentes que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alqueno opcionalmente sustituido, (4) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (5) aralquilo opcionalmente sustituido, (6) arilo opcionalmente sustituido, y (7) arilo opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono- alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alquilo C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluorometoxi, o similar; preferentemente un alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar), heterociclo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 de 1 a 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, exazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina y triazol; donde los ejemplos de sustituyente del anillo heterocíclico mencionado más arriba incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, tiol, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente halogenado por ejemplo, trifluorometilo, metilo,

etilo, o similar), alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo un metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) o similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3), o similar, y el número de los sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

- 5 El sustituyente para el grupo tiol opcionalmente sustituido como sustituyente en R¹ está ejemplificado por aquellos para los "sustituyentes en el grupo hidroxilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R^{1"} anteriores, y entre los mismos, los ejemplos incluyen:

10 (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y preferentemente un alquilo (C₁₋₄) inferior o similar);

(2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);

(3) un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, bencilo o fenetilol) o similar); y

15 (4) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar, y

los ejemplos de sustituyente que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) aralquilo opcionalmente sustituido y (4) arilo opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo o di-alquilcarbamoilo C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ que puede halogenarse (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos de sustituyente para el grupo amino opcionalmente sustituido como sustituyente en R¹ incluyen grupo amino que tienen uno a dos de los mismos sustituyentes que los "sustituyentes en el grupo hidroxilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R^{1"} anteriores, y entre los mismos, los ejemplos preferentes incluyen

30 (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y preferentemente un alquilo (C₁₋₆) inferior, o similar);

(2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);

35 (3) un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo y 3-hexenilo, preferentemente un alqueno (C₂₋₆) inferior o similar);

(4) un cicloalqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo y 2-ciclohexenilmetilo) o similar;

40 {5} Un formilo o acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanilo que tiene 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, o isobutirilo) y alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo o etanosulfonilo) o similar; y

(6) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar; y

los ejemplos de sustituyentes que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alqueno opcionalmente sustituido, (4) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (5) acilo opcionalmente sustituido, y (6) arilo opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar) o alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

- Además, con los grupos amino opcionalmente sustituidos como sustituyentes en R¹, dos de los sustituyentes en el grupo amino pueden unirse para formar un grupo amino cíclico (por ejemplo, grupo amino cíclico que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno, formado eliminando un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno constituyente anular de un anillo de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar). Este grupo amino cíclico puede tener sustituyentes, y los ejemplos de sustituyentes incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanóilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- Los ejemplos de acilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R¹ incluyen aquellos en los que un grupo carbonilo o grupo sulfonilo está unido con:
- (1) un hidrógeno;
 - (2) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₁₀ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y preferentemente un alquilo (C₁₋₆) inferior o similar);
 - (3) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);
 - (4) un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alquil, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alqueno (C₂₋₆) inferior o similar);
 - (5) un cicloalqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);
 - (6) aquellos en el que un grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, piridilo, etc.), y similar está unido a grupo carbonilo o grupo sulfonilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, ciclobutanecarbonilo, ciclopentanecarbonilo, ciclohexanecarbonilo, cicloheptanecarbonilo, crotonilo, 2-ciclohexenocarbonilo, benzoilo, nicotinoilo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar). Los ejemplos de sustituyente que pueden ser poseídos por (2) alquilo opcionalmente sustituido, (3) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (4) alqueno opcionalmente sustituido, (5) cicloalqueno opcionalmente sustituido, o (6) grupo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanóilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- Los ejemplos de grupo carboxilo opcionalmente esterificado como sustituyentes en R¹ incluyen aquellos en los que un grupo carbonilo está unido a
- (1) un hidrógeno;
 - (2) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquilo C₁₋₁₀ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y preferentemente un alquilo (C₁₋₆) inferior o similar);
 - (3) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);
 - (4) un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alquilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alqueno (C₂₋₆) inferior o similar);
 - (5) un cicloalqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar); o

- (6) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar, y preferentemente un carboxilo, alcocixarbonilo (C_{1-6}) inferior, ariloxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, etc.), y similar. Los ejemplos de sustituyente que los (2) alquilo opcionalmente sustituido, (3) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (4) alqueno opcionalmente sustituido, (5) cicloalqueno
- 5 opcionalmente sustituido y (6) arilo opcionalmente sustituido anteriores pueden tener, incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo,
- 10 alcocixarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, tritluoroetoxi, o similar), alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluorometoxietoxi, trifluoroetoxietoxi, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- 15 Los ejemplos de grupo aromático en los grupos aromáticos opcionalmente sustituidos como sustituyentes en R^1 incluyen grupo aromático homocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros tal como fenilo, piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazolilo; grupo aromático heterocíclico condensado tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol,
- 20 benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina; y similar. Los ejemplos de sustituyente para estos grupos aromáticos incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo,
- 25 alcocixarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- 30 Estos sustituyentes en R^1 pueden sustituirse con los mismos o diferentes 1 a 4 (preferentemente 1 a 2) en cualquiera de las posiciones en el anillo. Además, cuando el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 tiene dos o más sustituyentes, dos de estos sustituyentes pueden unirse para formar un grupo tal como un alquileo (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, trimetileno, tetrametileno, o similar), alquilenooxi (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
- 35 $-O-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$, o similar), alquilenotio (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-S-C(CH_3)(CH_3)CH_2-CH_2-$, o similar), alquilenodioxi (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, o similar), alquilenoditio (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-S-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, o similar), oxi-alquilenamino (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-O-CH_2-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-NH-$, o similar), oxi-alquilenotio (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-O-CH_2-S-$, $-O-CH_2-CH_2-S-$, o similar), alquilenamino (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-NH-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$, o similar), alquilenodiamino (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-NH-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-$, o similar), tia-alquilenamino (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, $-S-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-CH_2-NH-$, o similar), alquilenileno (C_{2-6}) inferior (por ejemplo, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, o similar), alcadienileno (C_{4-6}) inferior (por ejemplo, $-CH=CH-CH-CH-$, etc.), y similar.
- 40 Además, los grupos divalente que se forman combinando dos sustituyentes de R^1 pueden tener 1 a 3 sustituyentes similares a los "sustituyentes" que pueden ser poseídos por "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" (por ejemplo, átomo de halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (en el que el átomo de azufre puede oxidarse, y puede formar un grupo sulfinilo opcionalmente sustituido o grupo sulfonilo
- 45 opcionalmente sustituido), grupo amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado, grupo aromático opcionalmente sustituido o similar).
- 50 Los ejemplos específicos de "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 puede tener, incluyen un alquilo (C_{1-4}) que puede halogenarse o puede alcoxilarse con un alcoxi (C_{1-4}) (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, butoxietilo, o similar); un alcoxi (C_{1-4}) inferior que puede halogenarse o puede alcoxilarse con unalcoxi (C_{1-4}) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxietoxi, butoxietoxi, metoxipropoxi, etoxipropoxi, propoxipropoxi, butoxipropoxi, o similar); halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, o similar); nitro; ciano; amino que puede sustituirse con 1 a 2 grupos alquilo (C_{1-4}) inferior, grupos formilo, o grupos lacanoilo (C_{2-4}) inferior (por ejemplo un amino, metilamino, dimetilamino, formilamino, acetilamino, o similar); grupo
- 55 amino cíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolino, 4-tiomorfolino, 1-imidazolilo, 4-tetrahidropirranilo, etc.); y similar.
- 60 Los ejemplos de "grupo divalente en el que el número de átomos que constituyen el resto de cadena lineal es 1 a 4"

- indicado por X^1 y X^2 incluyen $-(CH_2)_a-$ (en el que a' indica un número entero de 1 a 4 (siendo preferente un número entero de 1 a 2)), $-(CH_2)_b-X^3-$ (en el que b' indica número entero de 0 a 3 (preferentemente 0 o 1), y X^3 indica un grupo imino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo imino que puede sustituirse con un alquilo (C_{1-6}) inferior, cicloalquilo (C_{3-7}) inferior, formilo, alcanilo (C_{2-7}) inferior, alcoxicarbonilo (C_{1-6}) inferior, o similar), grupo carbonilo, átomo de oxígeno, o átomo de azufre opcionalmente oxidado (por ejemplo, $-S(O)_m-$ (en el que m indica un número entero de 0 a 2)), $-CH=CH-$, $-C=C-$, $-CO-NH-$, $-SO_2-NH-$, y similar. El enlace de estos grupos al anillo A o anillo B puede lograrse por enlace izquierdo o derecho, pero con X^1 , es preferible que el enlace con el anillo A se produzca a través del enlace del lado derecho, y con X^2 , es preferible que el enlace con el anillo B se produzca a través del enlace del lado izquierdo.
- Es preferible que X^1 sea un enlace, $-(CH_2)_b-O-$ (en el que b' indica un número entero de 0, 1 o 2 (preferentemente 0 o 1)), $-C\equiv C-$, o similar, siendo más preferente un enlace.
- X^2 es preferentemente $-(CH_2)_a-$ (en el que a indica un número entero de 1 a 2), $-(CH_2)_b-X^3-$ (en el que b' indica un número entero de 0 o 1 y X^3 indica un grupo imino opcionalmente sustituido, grupo carbonilo, átomo de oxígeno, o átomo de azufre opcionalmente oxidado), $-CH=CH-$, $-CO-NH-$, $-SO_2-NH-$, o similar, siendo más preferente $-CO-NH-$.
- El grupo divalente representado por X^1 y X^2 puede tener un sustituyente en cualquier posición (preferentemente en un átomo de carbono), y los ejemplos de sustituyentes son cualquier sustituyente que puede unirse a la cadena divalente que constituye el resto de cadena lineal. Por ejemplo, un alquilo (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, o similar), cicloalquilo (C_{3-7}) inferior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar), formilo, alcanilo (C_{2-7}) inferior (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, o similar), grupo fosfona opcionalmente esterificado, grupo carboxilo opcionalmente esterificado, grupo hidroxilo, oxo, y similar, y preferentemente un alquilo inferior que tiene 1 a 6 carbonos (preferentemente un alquilo C_{1-3}), hidroxilo, oxo, y similar.
- Los ejemplos de grupos fosfona opcionalmente esterificados incluyen $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ (en el que, R^7 o R^8 cada uno indica un hidrógeno, grupo alquilo que tiene 1 a 6 carbonos, o grupo cicloalquilo que tiene 3 a 7 carbonos, y R^7 y R^8 pueden unirse para formar un anillo de 5 a 7 miembros).
- En la fórmula anterior, los ejemplos de grupos alquilo que tienen 1 a 6 carbonos representados por R^7 y R^8 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similar, y los ejemplos de cicloalquilo que tienen 3 a 7 carbonos incluyen un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similar, y son preferentes los alquilo de cadena inferior que tienen 1 a 6 carbonos, y son más eferentes los alquilo inferiores que tienen 1 a 3 carbonos. R^7 y R^8 pueden ser iguales o diferentes, pero es preferible que los mismos sean iguales. Cuando R^7 y R^8 están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros, R^7 y R^8 están unidos para formar una cadena lateral de alquilo C_{2-4} lineal representada por $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $-(CH_2)_4-$. Esta cadena lateral puede tener sustituyentes, y los ejemplos de sustituyentes incluyen un grupo hidroxilo, halógeno, y similar.
- Los ejemplos de grupos carboxilo esterificados para el grupo carboxilo opcionalmente esterificado incluyen un grupo producido uniendo un grupo carboxilo con un grupo alquilo que tiene 1 a 6 carbonos o un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 7 carbonos, cuyos ejemplos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, y similar.
- Los ejemplos de "anillos de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por A en la fórmula (I) más arriba incluyen hidrocarburos alicíclicos saturados o insaturados de 5 a 6 miembros tal como cicloalcano C5-6 (por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, o similar), cicloalqueno C5-6 (por ejemplo, 1-ciclopenteno, 2-ciclopenteno, 3-ciclopenteno, 2-ciclohexeno, 3-ciclohexeno, o similar), cicloalcadieno C5-6 (por ejemplo, 2,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclohexadieno, 2,5-ciclohexadieno, o similar); hidrocarburos aromáticos de 6 miembros tal como benceno; anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 6 miembros, o anillo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (anillo heterocíclico alifático), cada uno de los que contiene al menos 1 (preferentemente 1 a 4, y más preferentemente 1 o 2) de 1 a 3 clases (preferentemente 1 o 2 clases) de heteroátomo seleccionados de un átomo de oxígeno, átomo de azufre, átomo de nitrógeno, y similar; y similar.
- En la presente memoria, los ejemplos de "anillos heterocíclicos aromáticos" incluyen un anillo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazan, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pimidina, pirazina, triazina, o similar), y los ejemplos de "anillos heterocíclicos no aromáticos" incluyen anillos heterocíclicos no aromáticos saturados o insaturados de 5 a 6 miembros (anillo heterocíclico alifático) tal como pirrolidina, tetrahydrofurano, tiolano, piperidina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piran, oxepina, tiepina, azepina o similar, o un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros en el que parte o todos los enlaces dobles del anillo heterocíclico monocíclico aromático mencionado más arriba son saturados o similar.

Los ejemplos de "anillos de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado

por A son preferentemente anillos aromáticos de 5 a 6 miembros, y más preferentemente benceno, furano, tiofeno, pirrol, piridina (preferentemente anillos de 6 miembros), y similar, siendo mucho más preferente benceno.

Los ejemplos de "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por A puede tener, incluyen sustituyentes similares a los "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" puede tener. Además, los sustituyentes para A pueden sustituirse con los mismos o diferentes 1 a 4 (preferiblemente 1 a 2) en cualquiera de las posiciones en el anillo. Y los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición si la posición es una posición sustituible, sin importar si la misma es una posición representada por E₁ y E₂ u otra posición.

Los ejemplos de grupos alquilo inferior del "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R³ más arriba incluyen alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similar.

Los ejemplos de grupos alcoxi inferior del "grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido" representado por R³ más arriba incluyen alcoxi C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi.

Los ejemplos de sustituyentes que el "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" y "grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido" puede tener, incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), grupo hidroxilo, grupo amino, mono(alquil inferior)amino, di(alquil inferior)amino, alcanilo inferior, y similar.

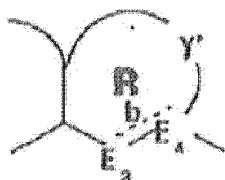
Los ejemplos de alquilo inferior en el mono(alquil inferior)amino y di(alquil inferior)amino incluyen los mismos grupos que el grupo alquilo inferior del "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R³ más arriba.

Los ejemplos de alcanilo inferior son alcanilo C₂₋₆ tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo.

Los ejemplos de "átomo de halógeno" representado por R³ más arriba incluyen flúor, cloro, bromo, yodo, y similar.

Entre estos grupos, un grupo alquilo C₁₋₆ inferior opcionalmente sustituido o átomo de halógeno es preferente para R³, y un grupo metilo opcionalmente sustituido o átomo de halógeno es particularmente preferente.

Los ejemplos de "anillo de 8 a 10 miembros" del "anillo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por B en la fórmula (I) más arriba incluyen anillos de 8 a 10 miembros que tienen sustituyentes en cualquier posición sustituible representado por la fórmula:



en la que, Y' indica un grupo divalente, y los otros símbolos tienen las mismas designaciones que más arriba.

En la fórmula anterior, el grupo divalente representado por Y' indica un grupo divalente por el que el anillo B forma un anillo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido, y los ejemplos incluyen:

(1) -Alk_{a1}-O-Alk_{a2}- (en el que Alk_{a1} y Alk_{a2} cada uno indica un enlace o un grupo hidrocarburo lineal divalente que tiene 1 a 5 carbonos, siempre que la suma de los números de carbono de Alk_{a1} y Alk_{a2} sea 5 o menor),

(2) -Alk_{b1}-S(O)_m- Alk_{b2}- (en el que m indica un número entero de 0, 1, o 2; Alk_{b1} y Alk_{b2} cada uno indica un enlace o un grupo hidrocarburo lineal divalente que tiene 1 a 5 carbonos; siempre que la suma de los números de carbono de Alk_{b1} y Alk_{b2} sea 5 o menor),

(3) -Alk_{d1}- (en el que Alk_{d1} indica un grupo hidrocarburo lineal divalente que tiene 4 a 6 carbonos),

(4) -Alk_{e1}-NH- Alk_{e2}- (Alk_{e1} y Alk_{e2} cada uno indica un enlace o un grupo hidrocarburo lineal divalente que tiene 1 a 5 carbonos, siempre que la suma de los números de carbono de Alk_{e1} y Alk_{e2} sea 5 o menor), -Alk_{e6}-N⁺CH-Alk_{e7}-, -Alk_{e7}-CH-N-Alk_{e6}-, -Alk_{e6}-N-N-Alk_{e7}- (en el que Alk_{e6} y Alk_{e7} cada uno indica un enlace o un grupo hidrocarburo lineal divalente que tiene 1 a 4 carbonos, siempre que la suma de los números de carbono de Alk_{e6} y Alk_{e7} sea 4 o menor), y similar.

Los ejemplos de estos grupos hidrocarburos lineales divalentes incluyen grupos divalentes tal como -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH=, -CH=CH-, -CH-CH-CH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, =CH-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-, -CH-CH-(CH₂)₄-, y similar.

Los ejemplos específicos de Y' incluyen -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -O-CH-CH-CH₂-, S(O)_m-(CH₂)₃-(en el que m indica un número entero de 0 a 2), -S(O)_m-(CH₂)₄ (en el que m indica un número entero

de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_5-$ (en el que m indica un número entero de 0 a 2), $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_2-$ (en el que m indica un número entero de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (en el que m indica un número entero de 0 a 2), $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ (indicando cada uno un enlace que comienza en el anillo A), y similar. Un anillo de 8m miembros es preferible para el anillo B.

Además, el grupo divalente puede tener sustituyentes, y los ejemplos de sustituyentes incluyen un grupo oxo y los mismos sustituyentes que los "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 puede tener, y entre los mismos son preferentes un alquilo (C_{1-3}) inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o similar), fenilo, oxo, grupo hidroxilo, y similar. Los sustituyentes del grupo divalente pueden ser iguales o diferentes, y pueden sustituirse 1 a 6 (preferentemente 1 a 2) de los mismos. Es aceptable cualquier posición de sustitución, siempre que sea posible la unión al grupo divalente.

Los ejemplos de "sustituyentes" que el "anillo de 8 a 10 miembros" del "anillo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido" representado por B puede tener, son un grupo oxo y los mismos sustituyentes que los "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 puede tener.

Los ejemplos de grupo divalente representado por Y son preferentemente $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_3-$ (m indica un número entero de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_4-$ (m indica un número entero de 0 a 2), $-\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_5-$ (m indica un número entero de 0 a 2), $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, y un grupo que tiene un grupo divalente representado por la fórmula $-\text{N}(\text{R}^\circ)-$ (en el que, R° indica un átomo de hidrógeno o un sustituyente) tal como $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ y $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5-$ en la cadena principal. Entre otros, es preferente el grupo que tiene un grupo divalente representado por la fórmula $-\text{N}(\text{R}^\circ)-$ (en el que, R° indica un átomo de hidrógeno o un sustituyente) en la cadena principal.

Los ejemplos preferentes de R° incluyen un átomo de hidrógeno, grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico que puede sustituirse, grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, grupo tiol opcionalmente sustituido (en el que el átomo de azufre puede oxidarse para formar un grupo sulfinilo opcionalmente sustituido o grupo sulfonyl opcionalmente sustituido), grupo amino opcionalmente sustituido, grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado, grupo acilo opcionalmente sustituido, y similar, y más preferentemente un átomo de hidrógeno, grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, grupo acilo opcionalmente sustituido, y similar.

Los modos preferentes para R° incluyen un átomo de hidrógeno, grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, y grupo acilo opcionalmente sustituido, y como grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, son preferentes un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado o hidroxilado y un alqueno C_{2-6} opcionalmente halogenado o hidroxilado. Los ejemplos preferentes de grupos acilo opcionalmente sustituido incluyen un alquilsulfonyl C_{1-4} opcionalmente halogenado o hidroxilado, formilo, alcanilo C_{2-5} opcionalmente halogenado o hidroxilado, y similar, y R° es más preferentemente un alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado o hidroxilado, un formilo, un alcanilo C_{2-5} opcionalmente halogenado o hidroxilado, y similar, entre otros, es preferente propilo, isobutilo, isobutenilo, o 3-hidroxi-2-metilpropilo. Otro modo preferente para R° incluye grupos representados por la fórmula $(\text{CH}_2)_s-\text{R}^x$ (en el que, s indica 0 o 1, y R^x indica un grupo aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, los mismos grupos que los "grupos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros" ejemplificados en el párrafo que se refiere al anillo A; preferentemente un fenilo, piridilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, y similar, cada uno de los que puede sustituirse con un halógeno, un alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado o hidroxilado o un alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado o hidroxilado o similar)).

Los ejemplos de "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen:

(1) un alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, preferentemente un alquilo (C_{1-6}) inferior, y más preferentemente un alquilo (C_{1-4}) inferior o similar);

(2) un cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);

(3) un alqueno (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alquilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alqueno (C_{2-6}) inferior o similar);

(4) un cicloalqueno (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo);

(5) un alquino (por ejemplo, alquino que tiene 2 a 10 carbonos tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentinilo, 3-hexinilo, preferentemente un alquino (C_{2-6}) o similar);

(6) un aralquilo (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1-4} (por ejemplo, bencilo o fenetilo) o similar) ;

(7) un arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, o similar);

(8) un cicloalquil-alquilo (por ejemplo, cicloalquil C_{1-7} -alquilo C_{1-4} tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, etc.); y similar; y los sustituyentes que el (1) alquilo, (2) cicloalquilo, (3) alquenilo, (4) cicloalquenilo, (5) alquinilo, (6) aralquilo, (7) arilo, y (8) cicloalquil-alquilo anteriores puede tener, incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar) nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alquilo C_{1-4} que puede halogenarse (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxi C_{1-4} que puede halogenarse (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alquilenodioxi C_{1-4} (por ejemplo, $-O-CH_2-O-$, $-C-CH_2-CH_2-O-$, o similar), sulfonamida que puede sustituirse (por ejemplo, un grupo formado uniendo un grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar) con $-SO_2-$, o similar,), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar), grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos de "grupos heterocíclicos" que pertenecen al grupo heterocíclico opcionalmente sustituido representado por R^o y el " grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" anterior incluyen grupos formados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de los heterociclos aromáticos o heterociclos no aromáticos. Los ejemplos de heterociclos aromáticos incluyen un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 4 de una o dos clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, y los ejemplos de heterociclo no aromático incluyen un heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 de una o dos clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y átomo de oxígeno tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxolano, ditiolano, oxatolano, pirrolidona, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, piran, tetrahidropiran, y heterociclo no aromático en el que algunos o todos los enlaces en el heterociclo aromático son enlaces saturados (preferentemente heterociclos aromáticos tal como pirazol, tiazol, oxazol, tetrazol), y similar.

Los ejemplos de "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido", "grupo tiol opcionalmente sustituido", "grupo amino opcionalmente sustituido", "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" y "grupo acilo opcionalmente sustituido" representado por R^o incluyen los mismos grupos que el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido", "grupo tiol opcionalmente sustituido", "grupo amino opcionalmente sustituido", "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" y "grupo acilo opcionalmente sustituido" que los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo anular de 5 a 6 miembros" del "grupo anular de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 . Los ejemplos de "grupo carboxilo opcionalmente amidado" incluyen grupos en los que el "grupo amino opcionalmente sustituido" está unido al grupo carbonilo, preferentemente carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-6} , di-alquilcarbamoilo C_{1-6} y similar.

El grupo imino representado por Y^0 que puede tener un formilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, arilmetilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico-metilo opcionalmente sustituido como sustituyentes indica grupos dentro de la definición de los grupos que se describen con relación a (R^o) representado por Y . entre estos grupos, es preferente que R^o sea (1) un alquilo C_{1-6} , (2) un alquenilo C_{2-6} , (3) un arilo C_{6-10} , (4) un aril-metilo C_{6-10} , (5) un grupo heterocíclico, o (6) un heterocíclico-metilo (en el que (1) y (2) pueden sustituirse con halógeno o grupo hidroxilo, y (3), (4), (5), y (6) pueden sustituirse con un halógeno, a alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno o grupo hidroxilo, o un alcoxi C_{1-6} que puede sustituirse con un halógeno o grupo hidroxilo).

Además, los sustituyentes de B pueden ser iguales o diferentes, y 1 a 7 (preferentemente 1 a 2) pueden sustituirse en cualquier posición (incluyendo E_3 y E_4), pero es preferente que la posición E_3 sea no sustituida.

En la fórmula (I) más arriba, son preferentes los compuestos en los que E_3 y E_4 son cada uno un átomo de carbono opcionalmente sustituido (preferentemente un átomo de carbono no sustituido), y b es un enlace doble.

En la fórmula (I) más arriba, los ejemplos de "grupos cíclicos divalente" representado por Z^1 son los mismos grupos que el anillo de 5 a 6 miembros del "anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 o grupos formados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un heterociclo aromático condensado tal como a benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, y similar.

Entre los mismos, son preferentes los grupos cíclicos divalentes que se forman mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del benceno, furano, tiofeno, piridina, piridazina, pirimidina, benzimidazol, ciclopentano,

ciclohexano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropiran, y similar; y son particularmente preferentes los grupos cíclicos divalentes que se forman mediante la eliminación de 2 átomos de hidrógeno de benceno, piridina, piridazina, benzimidazol, ciclohexano, o piperidina (preferentemente benceno).

El "grupo cíclico divalente" representado por Z^1 puede tener los mismos sustituyentes que los "sustituyentes" que el "anillo de 5 a 6 miembros" del "grupo anular de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" representado por R^1 puede tener. Entre los mismos, los sustituyentes preferentes incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o similar), grupo alquilo C_{1-4} que puede sustituirse con un átomo de halógeno (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, o similar), o grupo alcoxi C_{1-4} que puede sustituirse con un átomo de halógeno (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), pero es preferible no tener sustituyentes excepto X^2 y Z^2 . Además, cuando Z^1 es un grupo cíclico divalente de 6 miembros (preferentemente fenileno), la posición de sustitución en Z^2 es preferentemente la paraposición de X^2 . Además, Z^1 es preferentemente un fenileno que opcionalmente tienen 1) un átomo de halógeno, 2) un grupo alquilo C_{1-4} que puede sustituirse con un átomo de halógeno, o 3) un grupo alcoxi C_{1-4} que puede sustituirse con un átomo de halógeno, como sustituyente, y es particularmente preferente un fenileno que tiene un grupo metilo o grupo trifluorometilo como sustituyente.

El grupo divalente representado por Z^2 en la fórmula (I) más arriba está representado, por ejemplo, por la fórmula $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ (Z^{2a} y Z^{2b} cada uno indica O, $S(O)_m$ (en el que m indica 0, 1, o 2), un grupo imino opcionalmente sustituido ($-N(R^a)-$), o un enlace, y W^1 indica un grupo alquileo opcionalmente sustituido, grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, o un enlace). Cuando Z^1 es un anillo de benceno, por ejemplo, la posición de enlace de Z^2 puede ser cualquier posición pero es preferentemente la paraposición.

Los ejemplos de sustituyente (R^a) del grupo imino opcionalmente sustituido representado por Z^{2a} y Z^{2b} incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, hidroxi-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, o similar), alquilo C_{1-6} halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, o similar), alquilo C_{1-6} cianado (por ejemplo, cianoetilo, cianopropilo, o similar), carboxil-alquilo C_{1-6} opcionalmente esterificado o amidado y similar), formilo, alcanilo (C_{2-5}) inferior (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, o similar), alquilsulfonilo (C_{1-5}) inferior (metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), y similar.

Los ejemplos de grupo alquileo del "grupo alquileo opcionalmente sustituido" representado por W^1 incluyen cadenas de alquileo representadas por $-(CH_2)_{k1}-$ (kl indica un número entero de 1 a 4). Los ejemplos de grupo alquilenilo del "grupo alquilenilo opcionalmente sustituido" representado por W^1 incluyen cadenas de alquilenilo representadas por $-(CH_2)_{k2}-(CH=CH)-(CH_2)_{k3}-$ (en el que $k2$ y $k3$ son iguales o diferentes e indican 0, 1, o 2, y la suma de $k2$ y $k3$ es 2 o menor). Los grupos alquileo y grupos alquilenilo representados por W^1 pueden tener sustituyentes en cualquier posición (preferentemente en un átomo de carbono), y cualquier sustituyente puede estar presente, siempre que el mismo sea uno que pueda unirse a la cadena de alquileo o cadena de alquilenilo que constituye el resto de cadena lineal. Los ejemplos del mismo incluyen un alquilo (C_{1-6}) inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, o similar), cicloalquilo (C_{3-7}) inferior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar), formilo, alcanilo (C_{2-7}) inferior (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, o similar), grupo fosfono opcionalmente esterificado, grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado, grupo hidroxilo, oxo, grupo hidroxiimino, grupo alcoxiimino (C_{1-6}) inferior opcionalmente sustituido, y similar, y preferentemente un alquilo inferior que tiene 1 a 6 carbonos (preferentemente un alquilo C_{1-3}), grupo hidroxilo, oxo, grupo hidroxiimino, grupo alcoxiimino (C_{1-6}) inferior (que puede sustituirse con un grupo polar tal como grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar)), y similar.

Los ejemplos de grupos fosfono opcionalmente esterificado son aquellos que están representados por $P(O)(OR^9)(OR^{10})$ (en los que, R^9 y R^{10} cada uno indica un átomo de hidrógeno, grupo alquilo que tiene 1 a 6 carbonos, grupo cicloalquilo que tiene 3 a 7 carbonos, o similar; y R^9 y R^{10} pueden unirse para formar un anillo de 5 a 7 miembros).

En la fórmula anterior, los ejemplos de grupo alquilo que tienen 1 a 6 carbonos representados por R^9 y R^{10} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similar; y los ejemplos de cicloalquilo que tienen 3 a 7 carbonos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similar, y los grupos preferentes son un alquilo de cadena inferior que tiene 1 a 6 carbonos, y son más preferentes los alquilos inferiores que tienen 1 a 3 carbonos. R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes, y preferentemente iguales. Además, cuando R^9 y R^{10} están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros, R^9 y R^{10} están unidos para formar una cadena lateral de alquileo C_{2-4} lineal representada por $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $(CH_2)_4-$. La cadena lateral puede tener sustituyentes, y los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un grupo hidroxilo, un halógeno, y similar.

Los ejemplos de éster del grupo carboxilo opcionalmente esterificado incluyen ésteres formados mediante la unión del grupo carboxilo con un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 7 carbonos o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 carbonos; por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, y similar.

Los ejemplos de amida del grupo carboxilo opcionalmente amidado incluyen aquellos producidos mediante la unión del grupo carboxilo con un grupo alquilamino que tiene 1 a 6 carbonos, grupo cicloalquilamino que tiene 3 a 7 carbonos, o amina cíclica de 5 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, o similar); por ejemplo, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-6} , di-alquilcarbamoilo C_{1-6} , ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, y similar.

Para Z^2 , son preferentes los grupos divalentes en los que uno de Z^{2a} y Z^{2b} es O, $S(O)_m$ (m es 0, 1, o 2), o -N (R^a) - (en el que R^a indica un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente sustituido), y el otro es un enlace, y W es $-(CH_2)_p-$ (en el que p indica un número entero de 1 a 3), o Z^2 es $-CH(OH)-$. Son más preferentes los grupos divalentes en los que uno de Z^{2a} o Z^{2b} es O o $S(O)_m$ (m es 0, 1, o 2) y el otro es un enlace, y W es $-(CH_2)_p-$ (en el que p indica un número entero de 1 a 3) o Z^2 es $-CH(OH)-$. Z^2 es además más preferentemente $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ o $-S(O)_m-CH_2-$ (en el que m indica 0, 1, o 2), y particularmente preferentemente $-S(O)_m-CH_2-$ (m es 0, 1, o 2). Cuando Z^{2a} está unido a Z^1 , $-SOCH_2-$ es particularmente preferente.

Z^{2a} indica un enlace, S, SO, o SO_2 , entre los mismos, SO es preferente, y en dicho caso, son preferentes los compuestos en los que la configuración estérica del SO es (S).

En la fórmula anterior (I), los ejemplos de "grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido" representado por R^2 incluyen un grupo amino que puede tener 1 a 2 sustituyentes, y un grupo amino que tiene tres sustituyentes en el que el átomo de nitrógeno ha sido convertido en un amonio cuaternario. Cuando el número de sustituyentes en el átomo de nitrógeno es 2 o más, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y cuando el número de sustituyentes en el átomo de nitrógeno es 3, el grupo amino puede tener cualquier tipo de $-N^+R^pR^qR^r$, $-N^+R^pR^qR^r$, y $-N^+R^pR^qR^r$ (en los que R^p , R^q , y R^r son cada uno diferentes e indican un átomo de hidrógeno o un sustituyente). Además, los ejemplos del contraanión para el grupo amino en el que el átomo de nitrógeno ha sido convertido en un amonio cuaternario incluyen aniones de átomo de halógeno (por ejemplo, Cl^- , Br^- , I^- o similar), así como aniones obtenidos de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; aniones obtenidos de ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenesulfónico; aniones obtenidos de aminoácido ácido tal como ácido aspártico y ácido glutámico; y similar, entre otros, es preferente Cl^- , Br^- y I^- .

Los ejemplos de sustituyentes del grupo amino incluyen:

(1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-10} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, preferentemente un alquilo (C_{1-6}) inferior o similar);

(2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-8} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cianooctilo, o similar);

(2-1) el cicloalquilo anterior puede contener un heteroátomo seleccionado de átomo de azufre, átomo de oxígeno, y átomo de nitrógeno, y puede formar un oxirano, tiolano, aziridina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, tetrahidrotiopiran, 1-óxido, o piperidina (preferentemente un anillo de 6 miembros tal como tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, piperidina, etc.), y similar, y con respecto al sitio de unión al grupo amino, es preferente la posición 3 o 4 (preferentemente posición 4);

(2-2) además, el cicloalquilo puede condensarse con un anillo de benceno para formar un indano (por ejemplo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, o similar), tetrahidronaftaleno (por ejemplo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo, etc.), y similar (preferentemente un indano o similar);

(2-3) además, el cicloalquilo puede reticularse a través de una cadena de átomos lineal que tiene 1 a 2 carbonos para formar un residuo de hidrocarburo cíclico reticulado tal como biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, y similar (preferentemente un ciclohexilo que tiene una reticulación a través de una cadena de átomos lineal que tiene 1 a 2 carbonos, y más preferentemente biciclo[2.2.1]heptilo y similar).

(3) un alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo que tiene 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alquenilo (C_{2-6}) inferior o similar);

(4) un cicloalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquenilo que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);

(5) un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1-4} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, o similar);

(6) un formilo o acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanilo que tiene 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, o similar), alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar), alcoxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,

terc-butoxicarbonilo, o similar), o aralquiloxicarbonilo que tiene 7 a 10 carbonos (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), o similar);

(7) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, o similar);

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 4 de 1 o 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y átomo de oxígeno, tal como furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, y tiadiazol; un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo aromático heterocíclico condensado tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, o similar; o un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 4 de una o dos clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y átomo de oxígeno, tal como tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, ditiolano, oxatolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, piran, tetrahidropiran, o similar; preferentemente un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros, o similar; más preferentemente un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que comprende un heteroátomo tal como tetrahidrofurano, piperidina, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, etc.), y similar. Además, los sustituyentes del grupo amino pueden unirse para formar un amino cíclico de 5 a 7 miembros tal como piperidina, piperazina, morfolina, y tiomorfolina.

Los ejemplos de sustituyentes que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alqueno opcionalmente sustituido, (4) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (5) aralquilo opcionalmente sustituido, (6) acilo opcionalmente sustituido, (7) arilo opcionalmente sustituido, y (8) opcionalmente sustituido grupo heterocíclico incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente sustituido con un grupo polar tal como grupo hidroxilo, grupo ciano, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, hidroxi-alquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , carboxil-alquilo C_{1-4} , alcóxicarbonil C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , carbamoil-alquilo C_{1-4} , mono-alquilcarbamoil C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoil C_{1-4} , di-alquilcarbamoil C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , pirrolidinocarbonil-alquilo C_{1-4} , piperidinocarbonil-alquilo C_{1-4} , morfolinocarbonil-alquilo C_{1-4} , tiomorfolinocarbonil-alquilo C_{1-4} , o similar), alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), alquilenodioxo C_{1-4} (por ejemplo, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar), fenil-alquilo C_{1-4} inferior, cicloalquilo C_{3-7} , ciano, nitro, grupo hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoil, mono-alquilcarbamoil C_{1-4} , di-alquilcarbamoil C_{1-4} , o similar), alcóxicarbonilo C_{1-4} inferior, aralquiloicarbonilo C_{7-10} inferior, grupo oxo (preferentemente un halógeno, alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, fenil-alquilo C_{1-4} inferior, cicloalquilo C_{3-7} , ciano, grupo hidroxilo, etc.), y similar, y el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

El "grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno es convertido en un amonio cuaternario o un óxido" representado por R^2 en la fórmula (I) más arriba preferentemente es un grupo amino que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

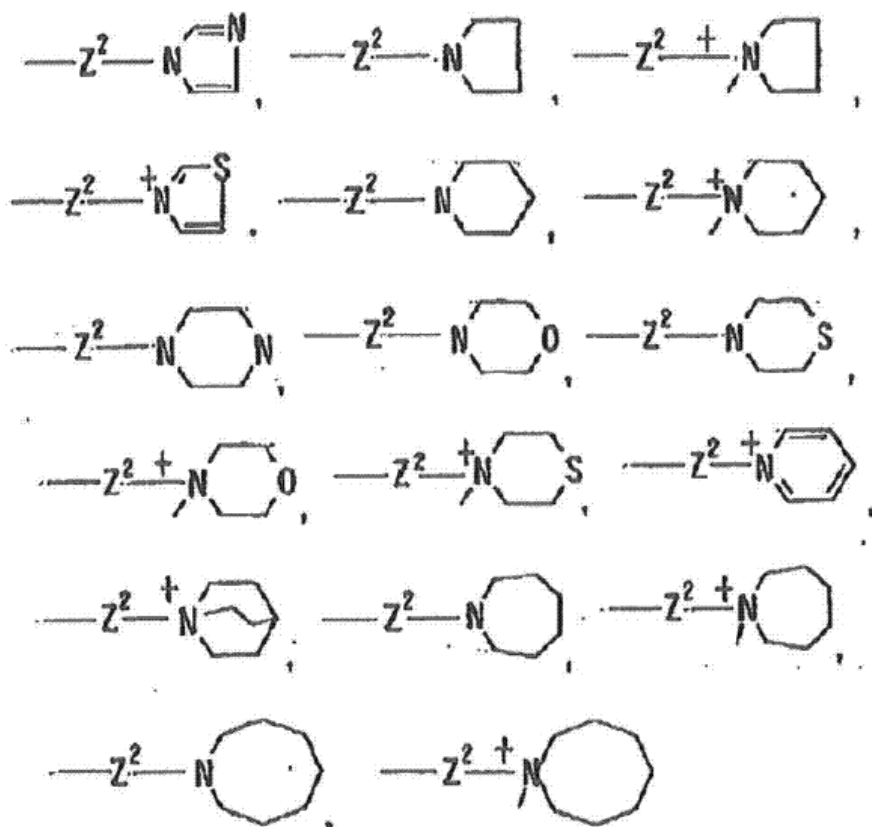
- (1) un alquilo (C_{1-6}) inferior lineal o ramificado que tiene 1 a 3 de halógenos, ciano, hidroxilo o cicloalquilo C_{3-7} ;
- (2) un cicloalquilo C_{5-8} que puede tener 1 a 3 de halógenos, alquilo (C_{1-4}) inferiores que pueden halogenarse o fenil-alquilo (C_{1-4}) inferiores, puede contener un heteroátomo seleccionado de átomo de azufre, átomo de oxígeno y átomo de nitrógeno, puede condensarse con un anillo de benceno, y puede reticularse a través de una cadena de átomos lineal que tiene 1 a 2 carbonos (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, indanilo, tetrahidronaftalenilo, biciclo[2.2.1]heptilo cada uno de los que puede sustituirse, y similar);
- (3) un fenil-alquilo C_{1-4} inferior que puede tener 1 a 3 de halógeno, alquilo C_{1-4} inferior que puede halogenarse o alcoxi C_{1-4} inferior que puede halogenarse;
- (4) un fenilo que puede tener 1 a 3 de halógeno, alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, o alcoxi C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado; y
- (5) grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 de halógeno, alquilo C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-4} inferior- alcoxi C_{1-4} inferior opcionalmente halogenado, fenil-alquilo C_{1-4} inferior, ciano, o hidroxilo.

El "heterociclo que contiene nitrógeno" del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender átomo de azufre o átomo de oxígeno como átomos constituyentes anulares y en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido" representado por R^2 en la fórmula (I) más arriba incluye un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 4 de 1 o 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre, y átomo de oxígeno tal como pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol; un heterociclo aromático condensado tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina; y un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que puede tener 1 a 3 de 1 o 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno además de un átomo de nitrógeno tal como pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, azacicloheptano, azaciclooctano (azocaina), y similar, y estos heterociclos que contiene nitrógeno pueden reticularse a través de una cadena de átomos lineal que tiene 1 a 2 carbonos para formar heterociclos que contiene nitrógeno cíclico reticulado tal como azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[2.2.2]octano (quinuclidina), y similar (preferentemente piperidina que tiene reticulación a través de una cadena de átomos lineal de 1 a 2 carbonos).

Entre los ejemplos específicos del heterociclo que contiene nitrógeno anterior, piridina, piridazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y azabicyclo[2.2.2]octano (preferentemente, piridina, imidazol, triazol, imidazopiridina, pirrolidina, piperidina y morfolina).

El átomo de nitrógeno del "heterociclo que contiene nitrógeno" puede convertirse en un amonio cuaternario o puede oxidarse. Cuando el átomo de nitrógeno del "heterociclo que contiene nitrógeno" es convertido en un amonio cuaternario, los ejemplos de contraanión para el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno en el que el átomo de nitrógeno es convertido en un amonio cuaternario" incluyen aniones de átomo de halógeno (por ejemplo, Cl^- , Br^- , y I^-), así como aniones obtenidos de ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; aniones obtenidos de ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenesulfónico; y aniones obtenidos de aminoácido tal como ácido aspártico y ácido glutámico; y similar, siendo preferente entre otros, Cl^- , Br^- y I^- .

El "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" puede unirse al grupo divalente representado por Z^2 a través de un átomo de nitrógeno o átomo de carbono, y puede unirse a través del átomo de carbono constituyente anular como 2-piridilo, 3-piridilo, 2-piperidinilo y similar, y también puede unirse a través del átomo de nitrógeno constituyente anular, como con:



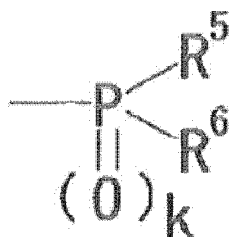
Y similar.

Los ejemplos de sustituyente que el "heterociclo que contiene nitrógeno" puede tener, incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), opcionalmente sustituido alquilo C₁₋₄ inferior, alcoxi C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, mono- o di-fenil-alquilo (C₁₋₄) inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, ciano, nitro, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, alquilcarbamoilo, o similar), alcoxicarbonilo C₁₋₄ inferior, formilo, alcanilo C₂₋₄ inferior, alquilsulfonilo C₁₋₄ inferior, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 4 de 1 o 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tal como un furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazol, oxadiazol, tiadiazol, o similar; o un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo heterocíclico aromático condensado que contiene 1 a 4 de 1 a 2 clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tal como benzofurano, indol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, imidazopiridina, o similar; o un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 4 de una o dos clases de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tal como tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, ditiolano, oxatiolano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, morfolina, tiomorfolina, piran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, o similar, y el número de los sustituyentes es preferentemente 1 a 3. Además, el átomo de nitrógeno del "heterociclo que contiene nitrógeno" puede oxidarse.

Los ejemplos de sustituyente que pueden ser poseídos por "alquilo C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido", "alcoxi C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido", "fenilo opcionalmente sustituido", "mono- o di-fenil-alquilo C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido", "cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como sustituyente que el "heterociclo que contiene nitrógeno" puede tener, incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), alquilo C₁₋₄ inferior opcionalmente halogenado, alquilo C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido con un grupo polar tal como grupo hidroxilo, ciano y carboxilo que puede esterificarse o amidarse (por ejemplo, hidroxi-alquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, carboxil-alquilo C₁₋₄, alcoxicarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, carbamoil-alquilo C₁₋₄, mono-alquilcarbamoil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, pirrolidinocarbonil-alquilo C₁₋₄, piperidinocarbonil-alquilo C₁₋₄, morfolinocarbonil-alquilo C₁₋₄, tiomorfolinocarbonil-alquilo C₁₋₄ o similar), cicloalquilo C₃₋₁₀ inferior, cicloalqueno C₃₋₁₀ inferior, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C₂₋₄ (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, o similar), alquilenodioxi C₁₋₃ (por ejemplo, metilenodioxi, etilenodioxi, o similar y, ciano, nitro, grupo hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C₁₋₄, o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C₁₋₄, di-alquilcarbamoilo C₁₋₄, o similar), alcoxicarbonilo C₁₋₄ inferior, y similar, donde el número de los sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

En la fórmula anterior (I), los ejemplos preferentes de sustituyente que pueden ser poseídos por "heterociclo que contiene nitrógeno" del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender átomos de azufre o átomos de oxígenos como átomos constituyentes anulares y en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido" son (1) un halógeno, (2) un ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo carboxilo, (5) un grupo carbamoilo, (6) un alcoxicarbonilo C₁₋₄ inferior, (7) un alquilcarbamoilo C₁₋₄ inferior o amino cíclico de 5 a 6 miembros (piperidino, morfolino o similar)-carbonilo, (8) un alquilo C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido con un halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, alcoxi C₁₋₄ inferior, o grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado, (9) un alcoxi C₁₋₄ inferior opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₄ inferior, (10) un fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo C₁₋₄ inferior, grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ inferior, o alquilenodioxi C₁₋₃, (11) mono- o difenilalquilo (C₁₋₄) inferior opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo C₁₋₄ inferior, grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ inferior, o alquilenodioxi C₁₋₃, y (12) un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, y piridina.

En la fórmula anterior (I), los ejemplos de "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" representado por R^5 y R^6 en el "grupo representado por la fórmula:



en la que, k indica 0 o 1, y cuando k es 0, el átomo de fósforo puede formar una sal de fosfonio; R^5 y R^6 cada uno indica un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, o grupo amino opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o grupo amino opcionalmente sustituido, más preferentemente un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y R^5 y R^6 pueden unirse para formar un grupo cíclico junto con un átomo de fósforo adyacente representado por R^2 incluyen los siguientes:

- (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-10} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y preferentemente un alquilo C_{1-6} inferior o similar);
- (2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);
- (3) un alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo que tiene 2 a 10 carbonos tal como alquilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alquenilo (C_{2-6}) inferior o similar);
- (4) un cicloalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquenilo que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);
- (5) un alquinilo que puede sustituirse (por ejemplo, alquinilo que tiene 2 a 10 carbonos tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-pentirilo, 3-hexinilo, y preferentemente un alquinilo C_{2-6} inferior o similar);
- (6) un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1-4} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.), o similar);
- (7) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar, y los ejemplos del sustituyente que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alquenilo opcionalmente sustituido, (4) cicloalquenilo opcionalmente sustituido, (5) alquinilo opcionalmente sustituido, (6) aralquilo opcionalmente sustituido, y (7) arilo opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, grupo hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcóxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanóilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), y alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos de "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" representado por R^5 y R^6 incluyen grupos hidroxilo que pueden tener:

- (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-10} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, preferentemente un alquilo C_{1-6} inferior o similar);
- (2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar);
- (3) un alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquenilo que tiene 2 a 10 carbonos tal como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alquenilo C_{2-6} inferior (C_{2-6}) o similar);
- (4) un cicloalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquenilo que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);

(5) un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenil-alquilo C_{1-4} (por ejemplo, bencilo o fenetilo, etc.), o similar);

5 (6) un formilo o un acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanilo que tiene 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, o similar), o un alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) o similar);

(7) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar.

Los ejemplos de sustituyente que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alqueno opcionalmente sustituido, (4) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (5) aralquilo opcionalmente sustituido, (6) acilo opcionalmente sustituido, y (7) arilo opcionalmente sustituido
10 mencionados más arriba incluyen un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, grupo hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo
15 opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxí C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

20 En la fórmula anterior, R^5 y R^6 pueden unirse junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un grupo cíclico (preferentemente una anillo de 5 a 7 miembros). El grupo cíclico puede tener sustituyentes, y los ejemplos de sustituyentes incluyen un halógeno, (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por
25 ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o di-alquilcarbamoilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxí C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y
30 similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.

Los ejemplos de contraanión cuando el átomo de fósforo forma una sal de fosfonio en la fórmula (I) anterior incluyen aniones de átomo de halógeno (por ejemplo, Cl^- , Br^- , y I^-) así como aniones obtenidos de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; aniones obtenidos de ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido
35 tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenesulfónico; aniones obtenidos de aminoácido tal como ácido aspártico y ácido glutámico; y similar, siendo preferentes Cl^- , Br^- y I^- .

Los ejemplos de grupo amino opcionalmente sustituido representado por R^5 y R^6 incluyen grupos amino que pueden tener 1 o 2 de:

40 (1) un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-10} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, preferentemente un alquilo C_{1-6} inferior o similar);

(2) un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar),

45 (3) un alqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, alqueno que tiene 2 a 10 carbonos tal como alquilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, y preferentemente un alqueno C_{2-6} inferior o similar);

(4) un cicloalqueno opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalqueno que tiene 3 a 7 carbonos tal como 2-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, o similar);

50 (5) formilo o un acilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alcanilo que tiene 2 a 4 carbonos (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, o similar), o un alquilsulfonilo que tiene 1 a 4 carbonos (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) o similar); y

(6) un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), y similar.

Los ejemplos de sustituyente que pueden ser poseídos por (1) alquilo opcionalmente sustituido, (2) cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) alqueno opcionalmente sustituido, (4) cicloalqueno opcionalmente sustituido, (5) acilo
55 opcionalmente sustituido, y (6) arilo opcionalmente sustituido mencionados más arriba incluyen un halógeno (por

- ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, o similar), nitro, ciano, grupo hidroxilo, grupo tiol opcionalmente sustituido (por ejemplo, tiol, alquiltio C_{1-4} , o similar), grupo amino opcionalmente sustituido (por ejemplo, amino, mono-alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , amino cíclico de 5 a 6 miembros tal como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, o similar), grupo carboxilo opcionalmente esterificado o amidado (por ejemplo, carboxilo, alcoxicarbonilo C_{1-4} , carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo C_{1-4} , di-alquilcarbamoilo C_{1-4} , o similar), alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometilo, metilo, etilo, o similar), alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, o similar), formilo, alcanilo C_{2-4} (por ejemplo, acetilo, propionilo, o similar), alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), y similar, donde el número de sustituyentes es preferentemente 1 a 3.
- 10 Los ejemplos de sustituyente en el "grupo amidino opcionalmente sustituido" y "grupo guanidino opcionalmente sustituido" representado por R^2 son iguales a aquellos en el "grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido" representado por R^2 más arriba.
- R^2 es preferentemente (1) un grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido, (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender un átomo de azufre o átomo de oxígeno como átomo constituyente anular, y en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido, (3) un grupo amidino opcionalmente sustituido, o (4) un grupo guanidino opcionalmente sustituido, y R^2 es más preferentemente un grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender un átomo de azufre o átomo de oxígeno como anillo constituyente anular, y en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un óxido, y particularmente preferente es un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender un átomo de oxígeno o átomo de azufre como átomo constituyente anular.
- 20 R^2 es además preferentemente un grupo representado por la fórmula $-NRR'$ o $-N+RR' R''$ (en el que, R , R' , y R'' cada uno indica un grupo hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido (grupo hidrocarburo de cadena alifática o grupo hidrocarburo cíclico alifático) o un grupo heterocíclico (no aromático) alicíclico opcionalmente sustituido), o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede oxidarse.
- 25 Los ejemplos de "grupo hidrocarburo alifático opcionalmente sustituido" y " grupo heterocíclico alicíclico opcionalmente sustituido" representado por R , R' , y R'' en la fórmula anterior son los mismos grupos que los "grupos hidrocarburo alifáticos opcionalmente sustituidos (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, o similar, cada uno de los que puede sustituirse)" y los "grupos heterocíclicos alicíclicos opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterociclos no aromáticos de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos)" ejemplificados para los sustituyentes que el "grupo amino opcionalmente sustituido" representado por el sustituyente R^2 puede tener.
- 30 Entre los mismos grupos, los grupos hidrocarburos de cadena opcionalmente sustituida (por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, y similar) son preferentes para R y R' , y los grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos son más preferentes, y además es particularmente preferente un grupo metilo opcionalmente sustituido.
- R'' es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido; más preferentemente un ciclohexilo opcionalmente sustituido) o un grupo heterocíclico alicíclico opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico alicíclico saturado opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo cíclico de 6 miembros); más preferentemente un tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiopiranilo opcionalmente sustituido, o piperidilo opcionalmente sustituido; y particularmente preferentemente un tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido).
- 40 Además, entre la piridina, imidazol, triazol, y imiclazopiridina que se ejemplifican para los "grupos heterocíclicos aromáticos que contienen nitrógeno" preferentes del " grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede oxidarse" representado por R^2 , es particularmente preferente un imidazol o triazol.
- 45 Con respecto al "grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido" y similar representado por R^2 y R^{2a} , puede ejemplificarse lo mismo que en los grupos correspondientes de R^2 mencionado más arriba.
- 50 Con respecto al "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido", "alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido " y similar en el sustituyente representado por R^4 para el grupo imino de Y y el sustituyente para el grupo imino de Y' , puede ejemplificarse lo mismo que en los grupos correspondientes de R^4 mencionado más arriba.
- 55 Puede ejemplificarse lo mismo que en los grupos correspondientes de W^1 mencionado más arriba para la "cadena de alqueno opcionalmente sustituida" de W^2 .

Como compuestos representados por la fórmula (I), son referentes los siguientes compuestos.

- 8-[4-(2-butoxi)fenil]-N-(4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 5 8-(4-(2-Butoxi)fenil)-N-[4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-propil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-propil-N-(4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 10 8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-propil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfanil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 15 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-isobutil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 20 Metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- Metanosulfonato de (S)-8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-propil-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- 25 (S)-1-isobutil-8-[4-(2-propoxi)fenil]-N-(4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;
- (S)-8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-[4-[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida; y
- (S)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]sulfonil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida.
- 30 Las sales aceptables para uso farmacológico son preferentes para las sales de los compuestos representado por la fórmula (I), y los ejemplos incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similar. Los ejemplos apropiados de sales con bases inorgánicas incluyen sales de metales alcali tal como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalino térreos tal como sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio y sales de amonio, y similar.
- 35 Los ejemplos apropiados de sales con bases orgánicas incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, y similar. Los ejemplos apropiados de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similar. Los ejemplos apropiados de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico y similar. Los ejemplos apropiados de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similar, y los ejemplos apropiados de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similar.
- 40 Los compuestos representados por la fórmula (I), más arriba o sales de los mismos pueden producirse de acuerdo a procedimientos conocidos per se, tal como aquellos que se describen en los documentos JP-A 2003-335776 y JP-A 08-73476, o procedimientos análogos de los mismos.
- 45 La composición farmacéutica de la presente invención puede fabricarse mediante el procedimiento conocido per se. Es decir, todos los componentes distintos del principio activo médico se calientan con un baño de agua caliente u otro procedimiento, y cada componente se mezcla uniformemente. Después, el principio activo médico se añade a esta solución mixta uniforme, que es mezclada completamente para dar la composición farmacéutica. Además, la composición puede verse en una cápsula de acuerdo a un procedimiento convencional.
- 50

La preparación de la presente invención es una preparación oral que comprende encapsular la composición farmacéutica semisólida o líquida que contiene dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares que se describen más arriba, y puede ser una cápsula blanda, cápsula dura, paquete tipo palillo, bebida, o líquido para ser pesado en el momento de uso. Estas preparaciones pueden fabricarse mediante los procedimientos que se describen en los principios de preparación general de la 14 versión revisada de la Farmacopea Japonesa.

La composición farmacéutica semisólida o líquida que comprende dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares de la presente invención tiene una capacidad de formar o mantener una microemulsión estable, y en consecuencia, cuando la preparación de la presente invención se administra por vía oral, una microemulsión estable en la que están dispersas finas partículas que comprende el principio activo medicinal, se forma o se mantiene en el tracto digestivo. Por ello, la absorbabilidad del principio activo medicinal, principio activo particularmente difícilmente soluble en agua, desde el tracto digestivo ha mejorado drásticamente, y de ese modo se incrementó su biodisponibilidad. Además, la composición farmacéutica total de la presente invención no siempre tiene que formar o mantener la microemulsión.

Debido a que el compuesto o una sal del mismo representado por la fórmula (I) más arriba tiene una acción antagonista de CCR superior, particularmente acción antagonista de CCR5 y/o CCR2, entre otras potente acción antagonista de CCR5, el mismo puede utilizarse para la infección del HIV en seres humanos, por ejemplo, para la prevención o tratamiento de SIDA y para la prevención o tratamiento de otras diversas enfermedades. Además, el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo tiene baja toxicidad y puede utilizarse en forma segura.

Por ejemplo, la composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo puede utilizarse como un antagonista de CCR5, por ejemplo, como un agente profiláctico o terapéutico para SIDA e inhibidor para el avance de la patología del SIDA. Además, la composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo puede utilizarse como agente profiláctico o terapéutico para diversas enfermedades tal como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedad de injerto contra huésped en trasplantes y/o reacciones de rechazo, y un agente profiláctico o terapéutico para artritis reumatoidea crónica, enfermedad autoinmune, enfermedades alérgicas, lesión celular cerebral isquémica, infarto del miocardio, nefritis crónica, y esclerosis arterial.

Los ejemplos de enfermedad objeto para el agente preventivo o terapéutico de la presente invención incluyen reacciones de rechazo de trasplante (reacciones de rechazo posteriores la trasplante, eritrocitosis posterior al trasplante/hipertensión/lesión de órganos/engrosamiento vascular, reacción injerto contra huésped, y similar), mielitis rígida y otras enfermedades óseas artríticas (artritis reumatoidea crónica, artritis deformante, mielitis reumatoidea, osteoporosis, hiperplasia celular u otra hiperplasia, fractura ósea, refractura ósea, osteomalasia, enfermedad ósea de Piaget, osteomielitis, osteoartritis de la rodilla, destrucción del tejido de articulación en enfermedades similares, y similar), enfermedades autoinmunes (colagenosis, eritematosos sistémicos, paquidermia, poliartritis nodosa, miastenia grave, esclerosis múltiple, y similar), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis, alergias del tracto digestivo, polinosis, anafilaxia, dermatitis atópica, asma bronquial, y similar), enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, gastritis, úlcera gástrica, cáncer de estómago, lesión de estómago postoperatoria, indigestión, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo de colon, cálculos biliares, hemorroides, enfermedades digestivas, ileítis localizada, y similar), enfermedades inflamatorias (retinopatía, inflamación posterior a cirugía o lesión, alivio de hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, enfermedades inflamatorias del ojo, y similar), enfermedades respiratorias (resfriado común, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombo pulmonar, embolismo pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, neumonitis intersticial, silicosis pulmonar, síndrome de distrés respiratorio en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y similar), enfermedades infecciosas (infecciones virales de citomegalovirus, virus de la influenza, herpes virus, y similar, infección por Rickettsia, infecciones bacterianas, enfermedades transmitidas sexualmente, neumonía Pneumocystis carinii, infección por Helicobacter pylori, infección micótica sistémica, tuberculosis, infección de Staphylococcus agresivo, encefalitis viral crítica, meningitis bacteriana aguda, encefalitis 11XDS, toxemia, sepsis, sepsis crítica, Shock tóxico, shock endotóxico, síndrome del shock tóxico, y similar), cáncer y caquexia acompañante, metástasis de cáncer (cáncer de vejiga urinaria, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de ovario, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colónico, mieloma múltiple, mieloma agudo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, enfermedad de Hodgkin, melanoma agudo, linfoma agudo, y similar), linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma agudo, enfermedades neurológicas degenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, deterioro neurológico diabético, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, y similar), enfermedades neurológicas (depresión, epilepsia, dependencia alcohólica, y similar), esquizofrenia, insuficiencia de la función arterial, deterioro nervioso central (síntomas y complicaciones resultantes de hemorragia cerebral o infarto cerebral, lesión cerebral externa, lesión de la médula espinal, edema cerebral, deterioro de la función cognitiva, anomalías de la función cognitiva, deterioro de la función nerviosa autonómica, anomalía de la función nerviosa autonómica, y similar), lesión nerviosa central (lesión cerebral externa, lesión de la médula espinal, latigazo, y similar), demencia vascular (demencia por infarto múltiple, enfermedad de Binswanger, y similar), daño cerebrovascular (daño cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, apoplejía, demencia vascular cerebral, encefalopatía hipertensiva, y similar), recurrencia de daño vascular cerebral y enfermedad concurrente (síntomas neurológicos, síntomas psicológicos, síntomas subjetivos, deterioro de la actividad diaria, y

similar), demencia cerebrovascular, deterioro nervioso central por post infarto cerebrovascular, lesión o anomalía cerebrocirculatoria, pérdida de capacidad autoregulatoria de la circulación renal, lesión de barrera sangre-cerebro, ansiedad, angina pectoral inestable y otros síndromes de arteriopatía coronaria aguda, malestar mental, amnesia, neuralgia trigeminal, enfermedades del oído, nariz y garganta (síndrome de Meniere, tinnitus, disgeusia, vértigo, trastorno del equilibrio, dificultad al tragar, y similar), migraña, dolor crónico, trastorno de la piel (queloide, edema vascular, psoriasis, y similar), arteriosclerosis oclusiva, tromboangeitis oclusiva, oclusión arterial periférica, lesión por reperfusión postisquémica, síndrome de Raynaud, síndrome de Buerger, miocarditis, isquemia del miocardio, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca progresiva posterior al infarto del miocardio; miocardosis, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca crónica que incluye insuficiencia cardíaca aguda y estasis, estenocardia, arritmia, taquicardia, fluctuación de la presión sanguínea diurna anormal, anomalías del componente corpuscular o sangre (hipercoagulación de plaquetas, plasticidad de eritrocitos anormal, estimulación de la adhesión de leucocitos, hiperviscosidad sanguínea, eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mieloma múltiple, y similar), esclerosis arterial incluyendo ateroma (aneurisma, arteriosclerosis coronaria, arteriosclerosis cerebral, esclerosis arterial periférica, y similar), reoclusión vascular post-bypass o restenosis, post-intervención (arterioplastia coronaria transdérmica, colocación de stent, endoscopia arterial coronaria, ultrasonido vascular, trombólisis por perfusión coronaria, y similar) estenosis vascular, oclusión y lesión de órganos, generación o hiperfunción de sustancias vasculotrópicas o sustancias de coagulación sanguínea (endoserina, tromboxano A₂, y similar), neovascularización (incluyendo formación de vasculatura en distrofia de red capilar en la membrana externa de lesiones arterioescleróticas), trombosis, estimulación de depósito de grasa, enfermedades del ojo (glaucoma, hipertensión ocular, y similar), hipertensión, tinnitus hipertensiva, hipotensión por diálisis, lesión e órganos y células endoteliales, enfermedades endocrinas (enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, melanocitoma, hiperaldosteronismo primario, nefritis, enfermedades del riñón (nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, neuropatía diabética, y similar), anomalías de tolerancia a la glucosa, enfermedad del hígado (hepatitis incluyendo hepatitis crónica, cirrosis del hígado, y similar), hepatopatía intersticial, pancreatitis crónica, hipertensión portal, obesidad, infertilidad masculina, enfermedades ginecológicas (trastorno del climaterio, toxicosis gestacional, endometriosis, histeriomioma, fibroide, enfermedad del ovario, enfermedad de mama, y similar), tumor de pecho, síndrome de fatiga crónica, prostatomegalia, enfermedad de Behcet, enfermedad de Hodgkin, infarto lacunar, trastorno de la conciencia, psoriasis, enfermedades resultantes de factores ambientales u ocupacionales (lesión por radiación, lesión por luz de láser/infrarrojo/ultravioleta, mareo de montañas, y similar), y claudicatio intermittens.

La dosificación de la composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo de la presente invención puede seleccionarse en forma apropiada dependiendo del sujeto de administración, la edad y peso corporal del sujeto de administración, síntomas, tiempo de administración, procedimiento de administración, y forma de dosificación.

La dosis para pacientes específicos debe determinarse en consideración de la edad, peso corporal, condición física general, sexo, alimentación, tiempo de administración, procedimiento de administración, índice de excreción, y medida de la enfermedad en el momento del tratamiento del paciente, así como otros factores.

Cuando la composición farmacéutica anterior debe utilizarse como un agente profiláctico o terapéutico para SIDA e inhibidor del avance de la patología del SIDA, la dosificación difiere dependiendo de la condición del paciente, peso corporal, y procedimiento de administración, y para la administración oral, la misma es aproximadamente 5 a 1000 mg, preferentemente aproximadamente 10 a 600 mg, más preferentemente aproximadamente 10 a 300 mg, y particularmente preferentemente aproximadamente 15 a 150 mg en términos del principio activo (compuesto representado por la fórmula (1)) por adulto (peso corporal 50 kg), y la misma se administra en una dosis simple o en 2 a 3 dosis divididas por día.

Cuando la composición farmacéutica que comprende el Compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo debe utilizarse como un agente profiláctico o terapéutico para la enfermedad de injerto contra huésped y/o reacción de rechazo en casos de trasplante de órganos tal como corazón, riñón, hígado y médula ósea, el mismo se administra tres días antes del trasplante, y se administra en forma continua después del trasplante. La dosificación diaria de la composición farmacéutica de la presente invención diferirá dependiendo de la afección del paciente, peso corporal, y procedimiento de administración, y para la administración oral, la misma es aproximadamente 5 a 1000 mg, preferentemente aproximadamente 10 a 600 mg, más preferentemente aproximadamente 10 a 300 mg, y particularmente preferentemente aproximadamente 15 a 150 mg en términos de principio activo (compuesto representado por la fórmula (I)) por adulto (peso corporal 50 kg), y la misma se administra en una dosis simple o en 2 a 3 dosis divididas por día. Además, en este caso, la composición farmacéutica puede utilizarse en combinación con otros inhibidores para la enfermedad de injerto contra huésped y/o reacción de rechazo en el momento del trasplante de órganos. Los ejemplos específicos de inhibidores para la enfermedad de injerto contra huésped y/o reacción de rechazo en el momento del trasplante de órganos utilizados en combinación con el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo incluyen ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, esteroides, azatioprina, micofenolato mofetil, mizoribina, y similar. Cuando se utilizan estos fármacos en combinación, si uno de los fármacos tiene una influencia en el metabolismo de otro fármaco, después las dosificaciones de los respectivos fármacos deben ajustarse en forma apropiada, pero en general, se utiliza la dosificación en la administración simple de cada fármaco.

Quando el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo se utiliza para enfermedades objeto distinto de inhibidores para enfermedad de injerto contra huésped y/o reacción de rechazo en el momento del trasplante de órganos, la dosificación diaria variará dependiendo de la clase de enfermedad, afección del paciente y peso corporal, y el procedimiento de administración, pero para la administración oral, la misma es aproximadamente 5 a 1000 mg, preferentemente con aproximadamente 10 a 600 mg, más preferentemente aproximadamente 10 a 300 mg, y particularmente preferentemente aproximadamente 15 a 150 mg en términos de principio activo (compuesto representado por la fórmula (I)) por adulto (peso corporal 50 kg), y la misma se administra en una dosis simple o en 2 a 3 dosis divididas por día. Además, cuando se utiliza en combinación con otros fármacos, la dosificación de los otros fármacos debe seleccionarse en forma apropiada dentro de, por ejemplo, el intervalo de aproximadamente 1/200 a 1/2 o más, a aproximadamente 2 a 3 veces o menos de la dosificación normal. Además, cuando se utilizan 2 o más fármacos en combinación, si uno de los fármacos tiene una influencia en el metabolismo de otro fármaco, después las dosificaciones de los respectivos fármacos deben ajustarse en forma apropiada, pero en general, se utiliza la dosificación en la administración simple de cada fármaco.

Además, el compuesto representado por la fórmula (I) más arriba o una sal del mismo puede contenerse en, o utilizarse en combinación con, sangre para transfusión o preparación sanguínea. Aunque la sangre para transfusión o preparación sanguínea es normalmente fabricada mezclando sangre tomada de múltiples individuos, hay un caso en el que las células que no están infectadas y células que están infectadas con el virus HIV se mezclan, y en este caso, existe el peligro de infección en células que no habían sido infectadas. Mezclando el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, es posible prevenir o inhibir esta infección y propagación viral. En particular, cuando se almacena preparación sanguínea, la mezcla del compuesto representado por la fórmula (I) es efectivo para prevenir o inhibir la infección y propagación viral. Además, cuando se ha administrado sangre para transfusión o una preparación sanguínea en la que el virus HIV está mezclado, mediante el mezclado del compuesto representado por la fórmula (I) en el mismo, es posible prevenir la infección con HIV y propagación en el individuo al que se le administró la sangre para transfusión o preparación sanguínea. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a adultos (peso corporal aproximadamente 60 kg) para prevenir la infección con HIV durante la transfusión o durante el uso de una preparación sanguínea, la dosis simple es normalmente aproximadamente 0,02 a 50 mg/kg, preferentemente 0,05 a 30 mg/kg, y más preferentemente aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg en términos de antagonista de CCR, y la misma preferentemente se administra de aproximadamente 1 a 3 veces por día. Por supuesto, el intervalo de dosificación puede ajustarse en base a una unidad requerida para dividir la dosis diaria, pero tal como se establece más arriba, la dosis se determina en consideración de las propiedades y grado de la enfermedad; la edad, peso corporal, condición física general, y sexo del paciente; alimentación; tiempo de administración; procedimiento de administración; índice de excreción; y otros factores. El procedimiento de administración también puede seleccionarse en forma apropiada en este caso, y el agente preventivo de la infección con HIV anterior de la presente invención puede añadirse directamente a la sangre para transfusión o preparación sanguínea previo a la transfusión o previo al uso de la preparación sanguínea. En dicho caso, es deseable mezclar el agente inmediatamente antes a 24 horas antes, preferentemente inmediatamente antes a 12 horas antes, y más preferentemente inmediatamente antes a 6 horas antes de la transfusión o uso de la preparación sanguínea.

Quando el agente preventivo de la infección con HIV de la presente invención debe administrarse en forma separada desde la sangre que debe ser transfundida o preparación sanguínea en el momento de la transfusión o uso de la preparación sanguínea, es preferible administrar 1 hora antes de la transfusión o uso de la preparación sanguínea en forma simultánea, y es más preferible continuar la administración de 1 a 3 veces por día durante 4 semanas.

Además, cuando el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo se utiliza en combinación con un inhibidor de transcriptasa inversa y/o inhibidor de proteasa, la dosificación del inhibidor de transcriptasa inversa o inhibidor de proteasa, por ejemplo, se selecciona apropiadamente con un intervalo de aproximadamente 1/200 a 1/2 o más hasta aproximadamente 2 a 3 veces o menos respecto de la dosificación ordinaria.

Los ejemplos de dosificaciones ordinarias para típicos inhibidores de transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa se muestran más abajo.

Zidovudina: 100 mg

Didanosina: 12.5--200 mg

Zalcitabina: 0.75 mg

Lamivudina: 150 mg

Estavudina: 30-40 mg

Saquinavir: 600 mg

Ritonavir: 600 mg

Indinavir: 000 mg

Nelfinavir: 750 mg

Además, más abajo se muestran realizaciones específicas en las que el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo se utiliza en combinación con un inhibidor de transcriptasa inversa y/o inhibidor de proteasa.

5 (a) Se administran aproximadamente 10 a 300 mg del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo por adulto (peso corporal 50 kg) en forma de uso combinado con aproximadamente 50 a 200 mg de zidovudina al mismo sujeto. Cada uno de los fármacos puede administrarse en forma simultánea, o puede administrarse en tiempos diferentes dentro de un período de 12 horas.

10 (b) Se administran aproximadamente 10 a 300 mg del compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo por adulto (peso corporal 50 kg) a un individuo adulto (peso corporal 50 kg) en forma de uso combinado con aproximadamente 300 a 1200 mg de saquinavir al mismo sujeto. Cada uno de los fármacos puede administrarse en forma simultánea, o puede administrarse en tiempos diferentes dentro de un período de 12 horas.

De aquí en adelante, la presente invención se describirá además en detalle en base a los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, y Ejemplos de ensayo, pero la presente invención no es limitada a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

15 1 g de metanosulfonato de (S)-(-)-8-[4-(2-butoxi)fenil]-1-isobutil-N-(4-((1-propil-1H-imidazol-5-il)metil)sulfinil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida (compuesto A) se dispersó bajo calentamiento a 60°C en 3,4 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 3,4 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 1,7 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadió 0,5 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una
20 solución de composición transparente. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	3,4
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	3,4
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,7
Agua purificada	0,5

Ejemplo 2

25 Se dispersó 1 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 3,4 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (60), 3,4 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 1,7 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadió 0,5 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una solución de composición transparente. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (60)	3,4
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	3,4
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,7
Agua purificada.	0,5

Ejemplo 3

35 Se dispersaron 2 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 3,2 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 3,3 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 1,0 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadió 1,0 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una solución de composición transparente. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	2,0
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	3,2
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	3,3
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,0
Agua purificada	1,0

Ejemplo 4

- 5 Se dispersaron 500 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 1700 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 1700 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico y 850 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadieron 250 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una solución de composición transparente. Se produjeron aproximadamente 4600 de cápsulas de gelatina blanda en las que se encapsularon 293 mg de la solución de composición transparente resultante por cápsula. La composición teórica por cápsula es como en la Tabla 4.

10 [Tabla 4]

Composición	(mg)
Compuesto A	30
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	102
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	102
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	51
Agua purificada	15
Subtotal	300
Cápsula blanda vacía (transparente)	180
Total	480

Ejemplo 5

- 15 Se dispersaron 450 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 1530 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 1530 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 765 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadieron 225 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una solución de composición transparente. Se produjeron aproximadamente 10.000 de cápsulas de gelatina dura en las que se encapsularon 284 mg de la solución de composición transparente resultante por cápsula. La composición teórica por cápsula es como en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Composición	(mg)
Compuesto A	28,4
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	96,56
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	96,56
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	48,28
Agua purificada	14,2
Subtotal	284
Cápsula dura vacía (transparente)	60
Total	344

Ejemplo 6

Se dispersó 1 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 2,4 g de aceite de ricino hidrogenado y

polioxietilenado (40), 4,8 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 1,8 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	2,4
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	4,8
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,8

5 Ejemplo 7

Se dispersó 1 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 3,4 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 3,4 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 2,2 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 7.

[Tabla 7]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	3,4
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	3,4
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	2,2

10

Ejemplo 8

Se dispersaron 500 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 990 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 990 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 500 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Se produjeron aproximadamente 15.000 de cápsulas de gelatina dura en las que se encapsularon 170 mg de la solución de la composición resultante por cápsula (cápsula tamaño N° 3). La composición teórica por cápsula es como en la Tabla 8.

15

[Tabla 8]

Composición	(mg)
Compuesto A	28,5
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	56,5
Polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	56,5
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	28,5
Total de contenido en la cápsula	170
Cápsula dura vacía (blanca)	Tamaño N° 3

Ejemplo 9

Se dispersaron 500 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 990 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 990 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 500 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Se produjeron aproximadamente 7500 de cápsulas de gelatina dura en las que se encapsularon 340 mg de la solución de la composición resultante por cápsula (cápsula tamaño N° 2). La composición teórica por cápsula es como en la Tabla 9.

20

25

[Tabla 9]

Composición	(mg)
Compuesto A	51
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	113
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	113
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	57
Total de contenido en la cápsula	340
Cápsula dura vacía (blanca)	Tamaño N°2

Ejemplo 10

- 5 Se dispersaron 500 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 990 g de aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40), 990 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 500 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Se produjeron alrededor de 3700 de cápsulas de gelatina dura en las que se encapsularon 6130 mg de la solución de la composición resultante por cápsula (cápsula tamaño N° 0). La composición teórica por cápsula es como en la Tabla 10.

[Tabla10]

Composición	(mg)
Compuesto A	114
Aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40)	226
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	226
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	114
Total de contenido en la cápsula	680
Cápsula dura vacía (blanca)	Tamaño N°0

10

Ejemplo de Referencia 1

- 15 Se dispersaron 1 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 6.8 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico y 1,7 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Después, se añadió 0,5 g de agua purificada a este líquido de dispersión, y se calentó para obtener una solución de composición transparente. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	6,8
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,7
Agua purificada	0,5

Ejemplo de Referencia 2

- 20 Se dispersó 1 g del compuesto A bajo calentamiento a 60°C en 2,4 g de Polisorbato 80 (Tween 80), 4,8 g de polietilenglicol(8)-glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico, y 1,8 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Las relaciones de componentes teóricas son como en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Relación de componentes	(-)
Compuesto A	1,0
Polisorbato 80	2,4
Polietilenglicol(8)- glicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico	4,8
Triglicéridos de ácidos grasos de cadena media	1,8

Ejemplo de ensayo1

Se dispersó 0,3 g de la composición del Ejemplo 1 en 20 ml de diversos disolventes (A: agua purificada, B: solución acuosa de cloruro de sodio 1 M, C: Solución de la Farmacopea Japonesa N° 2 (pH 6,8)) a 20°C o 40°C, y después, se evaluaron el estado líquido en 30 minutos y índice de turbidez calculado por la fórmula de más abajo. Se llevaron a cabo evaluaciones similares para la composición del Ejemplo de Referencia 1. tal como se muestra en las Figs. 1 y 2, se confirmó que con la composición del Ejemplo 1, no se produjo turbidez sin importar la clase de disolvente de dispersión y sin importar la temperatura, y se formó una microemulsión estable. Por otro lado, se observó la turbidez en la composición del Ejemplo de referencia 1, y se observó el crecimiento de las gotitas de la emulsión hasta nivel macro.

Índice de turbidez = X/Y

en el que,

Y; Absorción a 550 nm cuando la composición del Ejemplo 1 se dispersó en agua purificada (25°C)

X; Absorción en una longitud de onda de 550 nm para cada muestra.

Ejemplo de Ensayo 2

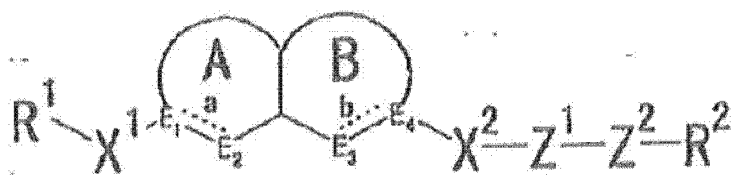
Se vertieron aproximadamente 0,3 g de la composición del Ejemplo 6 o Ejemplo de Referencia 2 en cápsulas de gelatina banda vacías. Las cápsulas después se sometieron al ensayo de elución (procedimiento con pala, 100 rpm) de acuerdo a la Farmacopea Japonesa utilizando agua purificada (900 ml) calentada hasta 37°C. Tal como se muestra en la Figura 3, la composición del Ejemplo 6 produjo una solución de ensayo transparente, y se observó la formación de la microemulsión estable. Se observó la turbidez con la composición del Ejemplo de Referencia 2.

Ejemplo de Ensayo 3

Aproximadamente 0,289 g de la composición del Ejemplo 1 o Ejemplo de Referencia 1 se vertió en cápsulas de gelatina dura vacías. Las cápsulas se administraron a beagles en ayunas. Se recolectó plasma en el tiempo, y se cuantificó la concentración del compuesto A en el mismo mediante cromatografía líquida de alto desempeño.

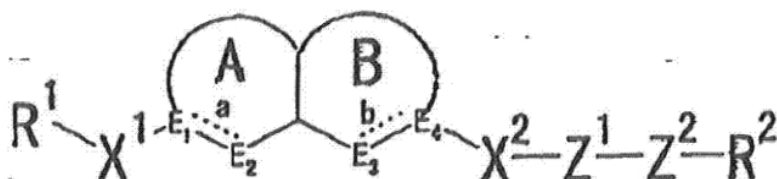
Aplicabilidad industrial

La composición farmacéutica de la presente invención forma una microemulsión estable, o puede mantener esta microemulsión estable. Además, cuando una preparación que contiene la composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral, una microemulsión estable en la que están dispersas las micropartículas que comprenden un principio activo se forma o mantiene en el tracto digestivo, y como resultado, la absorbabilidad del principio activo, particularmente un principio activo difícilmente soluble en agua desde el tracto digestivo se mejora mayormente, y la biodisponibilidad del mismo se vuelve mayor.

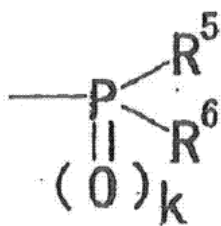


REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida o semisólida oral que comprende un compuesto medicinal que tiene una solubilidad menor que 0,1 mg/ml en agua a 25°C y dos o más tensioactivos que tienen diferentes pesos moleculares, teniendo cada uno de los tensioactivos un HLB de 12 o más,
- 5 siendo uno de los tensioactivos un glicérido de ácido graso C14-20 que tiene, como grupos hidrofílicos, cadenas de polioxietileno en las que el número de repeticiones de unidad de óxido de etileno es 20 a 500, y siendo otro de los tensioactivos un glicérido de ácido graso C4-14 que tiene, como grupos hidrofílicos, cadenas de polioxietileno en las que el número de repeticiones de unidad de óxido de etileno es 2 a 20.
- 10 2. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el contenido de los tensioactivos es 10 % en peso o más.
3. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que uno de los tensioactivos es aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno y el otro de los tensioactivos es polietilenglicol- glicérido de ácido caprílico/ácido cáprico.
- 15 4. La composición de acuerdo a la reivindicación 3, en la que uno de los tensioactivos es aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno (40) y el otro de los tensioactivos es polietilenglicol(8)-glicérido de ácido caprílico/ácido cáprico.
5. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que la relación de mezcla de uno de los tensioactivos y el otro de los tensioactivos es 1:10 a 10:1.
- 20 6. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el compuesto medicinal es un compuesto representado por fórmula (I):



- en la que, R¹ indica un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido,
- 25 X¹ indica un enlace o un grupo divalente en el que el número de átomos que constituyen el resto de cadena lineal es 1 a 4,
- anillo A indica un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,
- y anillo B indica un anillo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido,
- E₁ y E₄ cada uno indica un átomo de carbono opcionalmente sustituido, o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,
- 30 E₂ y E₃ cada uno indica un átomo de carbono opcionalmente sustituido, átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, átomo de azufre opcionalmente oxidado o átomo de oxígeno,
- a y b cada uno indica un enlace simple o un enlace doble,
- X² indica un grupo divalente en el que el número de átomos que constituyen el resto de cadena lineal es 1 a 4,
- Z¹ indica un enlace o un grupo cíclico divalente,
- 35 Z² indica un enlace o un grupo divalente,
- R² indica (1) un grupo amino opcionalmente sustituido en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido, (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede comprender átomos de azufre o átomos de oxígeno como átomos constituyentes anulares y en el que el átomo de nitrógeno puede convertirse en un amonio cuaternario u óxido, (3) un grupo representado por la fórmula:



en la que, k indica 0 o 1, y cuando k es 0, el átomo de fósforo puede formar una sal de fosfonio; R⁵ y R⁶ cada uno indica un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, o grupo amino opcionalmente sustituido; y R⁵ y R⁶ pueden unirse para formar un grupo cíclico junto con el átomo de fósforo adyacente, (4) un grupo amidino opcionalmente sustituido, o (5) un grupo guanidina opcionalmente sustituido; o una sal del mismo.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto medicinal se selecciona de

8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-N-(4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil)-3,4-dihidro-2H-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-(4-(2-Butoxiethoxy)fenil)-N-[4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-(4-2-butoxiethoxy)fenil)-1-propil-N-[4-[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-propil-N-(4-[[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-(4-(2-butoxiethoxy)fenil)-1-propil-N-[4-[[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-(4-(2-butoxiethoxy)fenil)-1-isobutil-N-[4-[[[1-propilimidazol-5-il]metil]sulfonil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[N-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)amino]metil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

Metanosulfonato de (S)-8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-isobutil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

Metanosulfonato de (S)-8-(4-(2-butoxiethoxy)fenil)-1-propil-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

(S)-1-isobutil-8-[4-(2-propoxiethoxy)fenil]-N-(4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida;

(S)-8-(4-(2-butoxiethoxy)fenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-[4-[[[1-propil-1H-imidazol-5-il]metil]sulfenil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida; y

(S)-8-[4-(2-butoxiethoxy)fenil]-1-isobutil-N-(4-[[[4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]sulfenil]fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazocin-5-carboxamida.

8. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una emulsión.

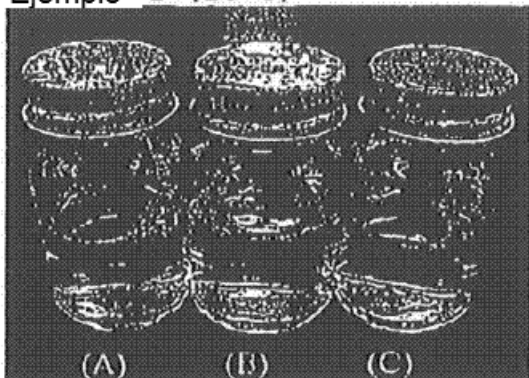
9. La composición de la reivindicación 8 en forma de una microemulsión.

10. Una preparación que comprende encapsular a composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

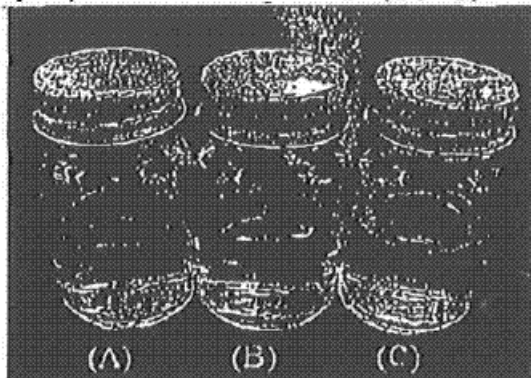
11. La preparación de acuerdo a la reivindicación 10 en forma de una cápsula.

[Figura 1]

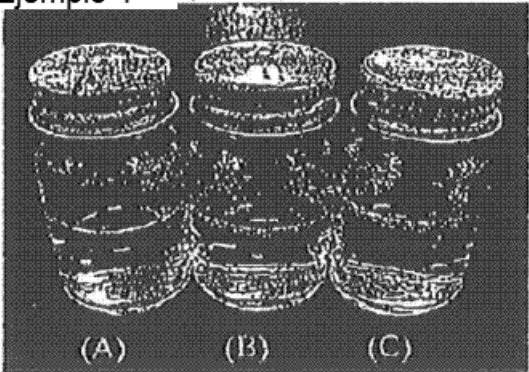
Ejemplo 1 (20°C)



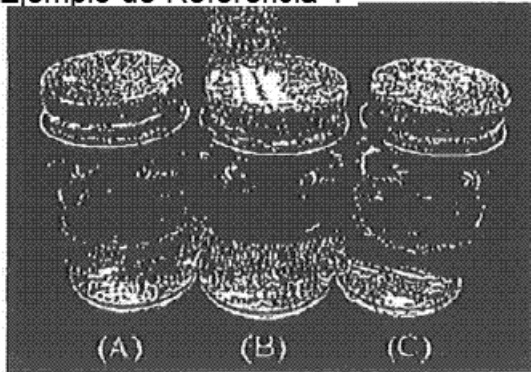
Ejemplo de Referencia 1 (20°C)



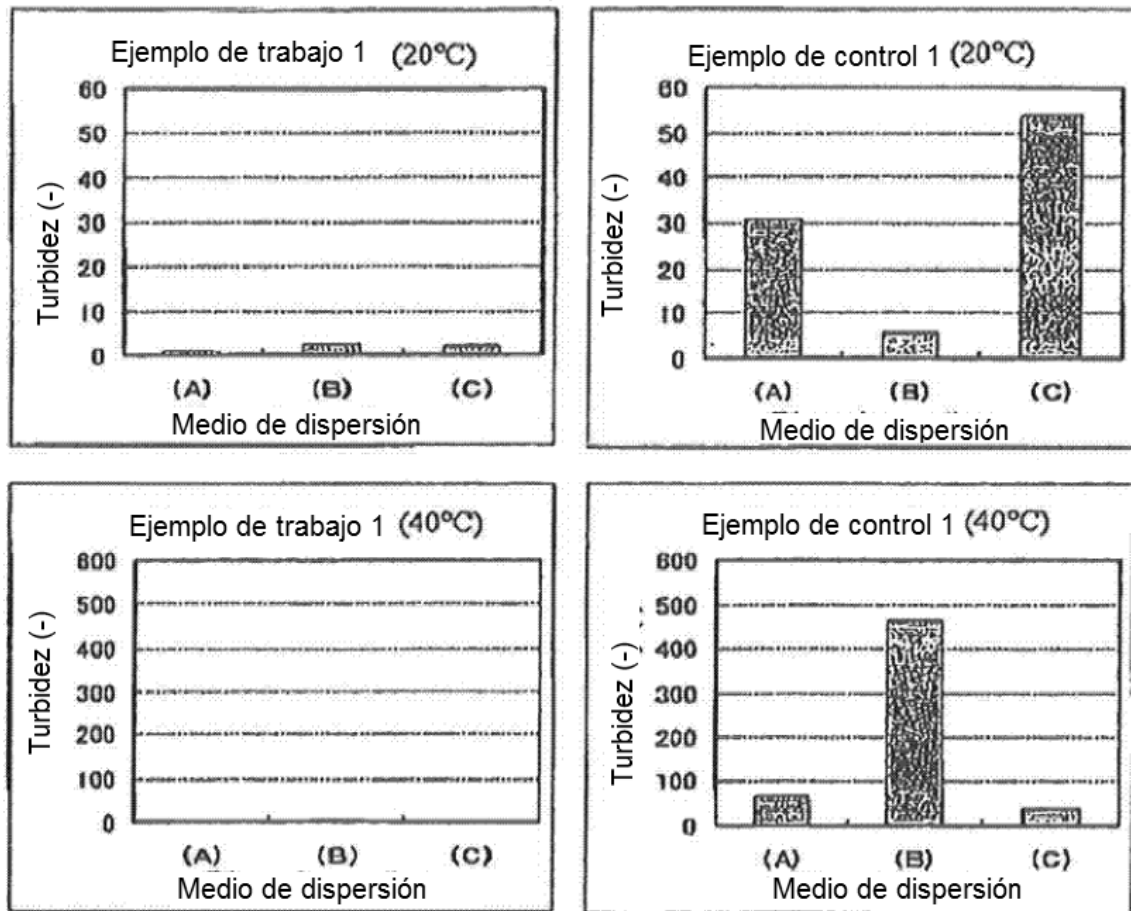
Ejemplo 1 (40°C)



Ejemplo de Referencia 1 (40°C)

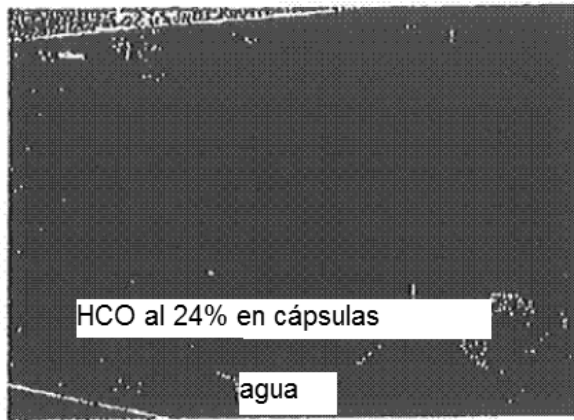


[Figura 2]

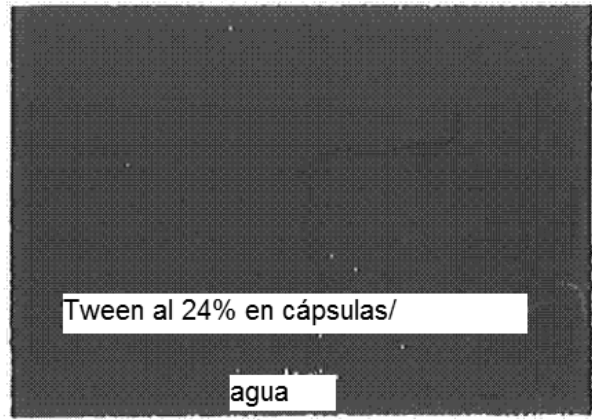


[Figura 3]

Ejemplo 6



Ejemplo de Referencia 2



[Figura 4]

