

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 148**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10758713 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2415771**

54 Título: **Derivado de indolizina y su utilización para fines médicos**

30 Prioridad:

31.03.2009 JP 2009086306
10.12.2009 JP 2009279976

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

13.11.2013

73 Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino Matsumoto-shi
Nagano 399-8710, JP

72 Inventor/es:

SHIMIZU, KAZUO;
IIZUKA, MASATO y
TAKIGAWA, YASUSHI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 429 148 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

Derivado de indolizina y su utilización para fines médicos

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a derivados de indolizina útiles como medicamentos.

[0002] De forma más particular, la presente invención se refiere a derivados de indolizina que tienen actividades inhibitoras de la xantina oxidasa y son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la anomalía del nivel de ácido úrico en suero, o sus profármacos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la técnica

[0003] El ácido úrico es el producto final del metabolismo de la purina en seres humanos. En muchos mamíferos, a diferencia del ser humano, el ácido úrico se descompone adicionalmente mediante la urato oxidasa (uricasa) en el hígado a alantoína, que se excreta a través del riñón. En seres humanos, la ruta principal de excreción del ácido úrico es el riñón, en el que aproximadamente las dos terceras partes de ácido úrico se excretan en la orina. El resto se excreta en las heces. Cuando se produce una producción excesiva o una excreción disminuida de ácido úrico, se produce hiperuricemia. La hiperuricemia se clasifica en un tipo de producción en exceso de ácido úrico, un tipo de excreción en exceso de ácido úrico y un tipo mixto de ambas. Esta clasificación de la hiperuricemia es clínicamente importante. En un intento de reducir los efectos adversos de los agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos se escogen de acuerdo con cada clase (por ejemplo, véase la referencia 1 no de patente).

[0004] En la hiperuricemia con un tipo de producción en exceso de ácido úrico, aumenta la excreción urinaria de ácido úrico, y cuando la excreción urinaria de ácido úrico aumenta adicionalmente utilizando un fármaco uricosúrico, es posible que se desarrollen complicaciones de cálculos urinarios. Por tanto, en principio, alopurinol, un inhibidor de la producción de ácido úrico (o denominado algunas veces un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, denominado a partir de ahora en el presente documento como "inhibidor de la producción de ácido úrico"), se utiliza en un tipo de producción en exceso de ácido úrico.

[0005] El ácido úrico se produce a partir de cuerpos de purina, que se derivan de la dieta y se sintetizan de forma endógena, finalmente, oxidando la xantina mediante la xantina oxidasa. El alopurinol se desarrolla como un inhibidor de la xantina oxidasa y un inhibidor único de la producción de ácido úrico utilizado en la práctica médica. Aunque sin embargo, se ha informado de que el alopurinol es eficaz en la hiperuricemia y diversas enfermedades producidas por la misma, se han notificado también graves efectos adversos tales como síndrome de envenenamiento (angilitis hipersensible), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, anemia aplásica, disfunción hepática y similares. (por ejemplo, véase la referencia 2 no de patente). Como una de las causas, se ha apuntado que alopurinol tiene una estructura de tipo ácido nucleico e inhibe una ruta del metabolismo de la pirimidina (por ejemplo, referencia 3 no de patente).

[0006] Por otra parte, en la hiperuricemia con un tipo de excreción defectiva de ácido úrico, disminuye la excreción de ácido úrico. Se ha notificado que cuando se utiliza alopurinol, que se metaboliza a oxipurinol y se excreta a través del riñón por el mismo mecanismo que el ácido úrico, disminuye también la excreción de oxipurinol y aumenta la incidencia de trastornos hepáticos (por ejemplo, véase la referencia 4 no de patente). Por tanto, en principio, se utilizan fármacos uricosúricos tales como probenecid, benzbromarona y similares en un tipo de excreción defectiva de ácido úrico. Estos fármacos uricosúricos, sin embargo, ejercen también efectos tales como trastornos gastrointestinales, cálculos urinarios o similares. Particularmente, benzbromarona es conocido como causa posible de hepatitis fulminante en el caso de pacientes idiosincráticos (por ejemplo, véanse las referencias 5 y 6 no de patente).

[0007] De esta manera, se dice que tanto el inhibidor de la producción de ácido úrico existente como el fármaco uricosúrico tienen restricciones de utilización en pacientes o graves efectos adversos. De este modo, se ha deseado el desarrollo de un agente fácil de usar para el tratamiento de la hiperuricemia o similar.

[0008] El ácido úrico se elimina principalmente por el riñón, y se ha investigado hasta el momento la dinámica del urato en el riñón en algunos experimentos utilizando vesículas de membrana de borde de cepillo (BBMV)

preparadas a partir de la corteza renal (por ejemplo, véanse las referencias 7 y 8 no de patente). Se sabe que, en seres humanos, el ácido úrico pasa a través de los glomérulos del riñón libremente, y existen mecanismos de reabsorción y secreción de ácido úrico en el túbulo proximal (por ejemplo, véase la referencia 9 no de patente).

5 **[0009]** En años recientes se ha identificado el gen (SLC22A12) que codifica el transportador de urato del riñón humano (por ejemplo, véase la referencia 10 no de patente). El transportador codificado por este gen (transportador 1 de urato, denominado a partir de ahora en el presente documento como "URAT1") es una molécula de tipo 12-transmembrana que pertenece a la familia OAT. El ARNm de URAT1 se expresa de forma específica en el riñón, y se ha observado la localización de URAT1 en el lado apical del túbulo proximal en la sección de tejido de riñón
10 humano. En un experimento que utilizaba un sistema de expresión en oocitos de *Xenopus*, se ha demostrado la captación de ácido úrico a través de URAT 1. Además, se ha demostrado que la captación de ácido úrico es transportada por el intercambio con aniones orgánicos tales como ácido láctico, ácido pirazinacarboxílico (PZA), ácido nicotínico y similares, y que la captación de ácido úrico a través de URAT 1 está inhibida por los fármacos uricosúricos, probenecid y benzbromarona. Por tanto, tal como se esperaba del experimento que utilizaba vesículas
15 de membrana, se ha sugerido con fuerza que URAT1 es un intercambiador de urato/anión. Esto es, se ha demostrado que URAT 1 es un transportador que juega un importante papel en la reabsorción del ácido úrico en el riñón (por ejemplo, véase la referencia 10 no de patente).

[0010] Además, se ha aclarado la relación entre URAT 1 y las enfermedades. La hipouricemia renal idiopática es una enfermedad en la que la excreción del ácido úrico está aumentada debido a la dinámica anormal del urato en el riñón y el nivel del ácido úrico en suero se vuelve bajos. Se sabe que la enfermedad está a menudo asociada con los cálculos urinarios o insuficiencia renal aguda después del ejercicio. Se ha identificado URAT 1 como un gen causante de la hipouricemia renal (por ejemplo, véase la referencia 10 no de patente). Estas incidencias sugieren también con fuerza que URAT 1 es responsable de controlar el nivel de ácido úrico en suero.
25

[0011] Por tanto, una sustancia que tiene una actividad inhibidora de URAT1 es útil como un agente para el tratamiento y la prevención de enfermedades asociadas con elevados niveles de ácido úrico en suero, esto es, hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastorno renal asociado con hiperuricemia, cálculos urinarios o similares.

30 **[0012]** En el tratamiento de la hiperuricemia, se ha notificado que una combinación de alopurinol de un inhibidor de la producción de ácido úrico y un agente que tiene una actividad uricosúrica que disminuye el nivel de ácido úrico en suero más fuertemente que el uso individual de alopurinol (por ejemplo, véanse las referencias 11 y 12 no de patente). Por tanto, cuando el tratamiento con un agente individual existente puede no ejercer suficiente efecto, se puede esperar un efecto terapéutico mayor mediante el uso de una combinación de un inhibidor de la producción de
35 ácido úrico y un agente uricosúrico. Además, para la hiperuricemia con el tipo de excreción defectiva de ácido úrico, se considera que debido a que se puede disminuir la excreción urinaria disminuyendo el nivel de ácido úrico en suero, se puede reducir el riesgo de cálculos urinarios producidos por la monoterapia con un agente uricosúrico. Además, para la hiperuricemia con el tipo mixto, se espera un elevado efecto terapéutico. De esta manera, se espera que un agente que tenga una actividad inhibidora de la producción de ácido úrico y una actividad uricosúrica
40 llegue a ser un agente extremadamente útil para la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia o similar.

[0013] Como compuesto que tiene actividad inhibidora de la xantina oxidasa y actividad inhibidora de URAT1, se conoce la morina, un producto natural (véase la referencia 13 no de patente).

45 **[0014]** Se conocen los derivados de ácido benzoico o ácido salicílico que tienen actividad inhibidora de la xantina oxidasa (véanse las referencias 1-5 no de patente). Sin embargo, en las referencias no se describe ni se sugiere nada acerca de los derivados de indolizina de la presente invención.

Referencia 1 de patente: memoria de la Publicación Internacional N° WO2007/043400

50

Referencia 2 de patente: memoria de la Publicación Internacional N° WO2007/043401

Referencia 3 de patente: memoria de la Publicación Internacional N° WO2008/126898

55 Referencia 4 de patente: memoria de la Publicación Internacional N° WO2008/126899

Referencia 5 de patente: memoria de la Publicación Internacional N° WO2008/126901

Referencia 1 no de patente: Atsuo Taniguchi y 1 persona, *Modern Physician*, 2004, Vo1.24, No.8, pp.1309-1312

Referencia 2 no de patente: Kazuhide Ogino y 2 personas, Nippon Rinsho (Japan Clinical), 2003, Vol.61, Edición extra 1, pp.197-201

5 Referencia 3 no de patente: Hideki Horiuchi y 6 personas, Life Science, 2000, Vol.66, No.21, pp.2051-2070

Referencia 4 no de patente: Hisashi Yamanaka y 2 personas, Konyosankessyo to Tsufu (Hyperuricemia and gout), otorgada por Medical Review Co., 1994, Vo1.2, No.1, pp.103-111

10 Referencia 5 no de patente: Robert A Terkeltaub, N. Engl. J. Med., 2003, Vol.349, pp.1647-1655

Referencia 6 no de patente: Ming-Han H. Lee y 3 personas, Drug. Safety, 2008, Vol.31, pp.643-665

15 Referencia 7 no de patente: Françoise Roch-Ramel y 2 personas, Am. J. Physiol., 1994, Vol.266 (Renal Fluid Electrolyte Physiol., Vol.35), F797-F805

Referencia 8 no de patente: Françoise Roch-Ramel y 2 personas, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol.280, pp.839-845

20 Referencia 9 no de patente: Gim Gee Teng y 2 personas, Drugs, 2006, Vol.66, pp.1547-1563

Referencia 10 no de patente: Atsushi Enomoto y 18 personas, Nature, 2002, Vol.417, pp.447-452

Referencia 11 no de patente: S Takahashi y 5 personas, Ann. Rheum. Dis., 2003, Vol.62, pp.572-575

25

Referencia 12 no de patente: M. D. Feher y 4 personas, Rheumatology, 2003, Vol.42, pp.321-325

Referencia 13 no de patente: Zhifeng Yu y 2 personas, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006, Vol.316, pp.169-175

30 **Divulgación de la invención**

Problema que la invención tiene como objetivo resolver

35 **[0015]** El problema de la presente invención es proporcionar un agente que tenga una actividad inhibidora de la producción de ácido úrico para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel anormal de ácido úrico en suero.

Medios para resolver el problema

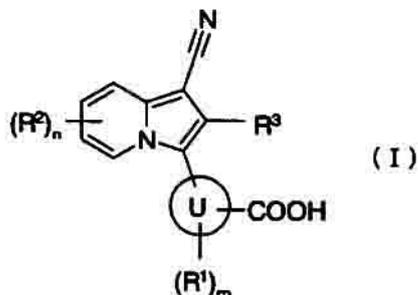
40 **[0016]** Los presentes inventores han estudiado con ahínco para resolver el anterior problema. Como resultado, se ha encontrado que los derivados de indolizina representados por la siguiente fórmula (I) ejercen una excelente actividad inhibidora de la xantina oxidasa y disminuyen de forma extrema los niveles de ácido úrico en suero, y, por tanto, pueden ser un agente novedoso para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel anormal de ácido úrico en suero, lo que constituye de esta forma la base de la presente invención.

45

[0017] Esto es, la presente invención se refiere a:

[1] un derivado de indolizina representado por la fórmula (I):

[Compuesto químico 1]



en la que

5 el anillo U representa arilo o heteroarilo:

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, amino o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor;

10 R² representa cualquiera de lo siguiente (1) a (7)

(1) un átomo de halógeno

(2) un grupo hidroxilo;

15

(3) amino;

(4) carbamoilo;

20 (5) ciano;

(6) carboxi;

(7) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di) alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇,
 25 mono(di) alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di) alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio
 C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalqueno C₅₋₈,
 heterocicloalqueno de 5 a 8 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆,
 cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alquilamino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo,
 arilcarbonilamino, aril alcoxi C₁₋₆, heteroariloxi, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo o heteroarilcarbonilamino
 30 cualquiera de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α;

m representa un número entero entre 0 y 2, y cuando m es 2, estos R¹ son opcionalmente diferentes entre sí; n
 representa un número entero entre 0 y 3, y cuando n es 2 o 3, estos R² son opcionalmente diferentes entre sí; y
 cuando dos R² unidos a los átomos adyacentes en el anillo de indolizina existen y representan de forma
 35 independiente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, que se puede sustituir por un
 átomo de flúor y alcoxi C₁₋₆, que se puede sustituir por un átomo de flúor, estos dos R² forman opcionalmente un
 anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos de unión en el anillo de indolizina;

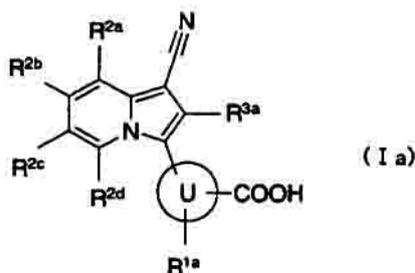
R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor; y

40

el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, amino, carboxi,
 carbamoilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y mono(di) alquilamino C₁₋₆, o uno de sus profármacos, o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.

45 [2] un derivado de indolizina tal como se describe en la [1] anterior, representado por la fórmula (Ia):

[Compuesto químico 2]



en la que

5 el anillo U representa arilo o heteroarilo;

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo;

R^{2a} y R^{2b} representan de forma independiente cualquiera de los siguientes (a1) a (a4):

10

(a1) un átomo de hidrógeno;

(a2) un átomo de halógeno;

15 (a3) un grupo hidroxilo;

(a4) alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , mono(di) alquilamino C_{1-6} , acilo C_{2-7} , alquiltio C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener algún grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α ;

20

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-6} que puede tener cualquier grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α o alcoxi C_{1-6} que puede tener cualquier grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α ; o cuando R^{2a} y R^{2b} , o R^{2b} y R^{2c} representan de forma independiente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido por un átomo de flúor y

25

alcoxi C_{1-6} , que puede estar sustituido por un átomo de flúor, forman opcionalmente un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos en el anillo de indolizina;

R^{2d} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

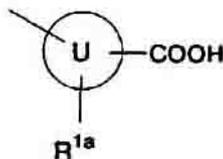
30 R^{3a} representa un átomo o un átomo de flúor; y

el grupo sustituyente α tiene el mismo significado que se ha descrito en la [1], anterior o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

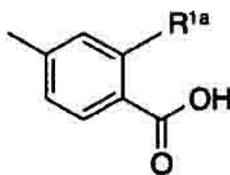
35 [3] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en el punto [2] anterior, en el que el anillo U representa un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de tiofeno, o un anillo de tiazol, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[4] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en el punto [2] anterior, en el que el grupo representado por la

40 fórmula:

[Compuesto químico 3]

es un grupo representado por la fórmula:

[Compuesto químico 4]

5

y R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10 [5] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en los puntos [3] o [4] anteriores, en el que R^{2a} y R^{2b} representan de forma independiente cualquiera de los siguientes (b1) a (b4):

(b1) un átomo de hidrógeno;

15 (b2) un átomo de halógeno;

(b3) un grupo hidroxilo;

(b4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(d) alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆ cada uno de los cuales puede estar
20 sustituido por un átomo de flúor; y

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor o alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

25

[6] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en una cualquiera de los puntos [2] a [5] anteriores en el que R^{2d} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[7] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en una cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores en las que
30 R³ o R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[8] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en los puntos [6] o [7] anteriores, en las que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

35

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, o trifluorometoxi;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, monofluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo, o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[9] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en el punto [8] anterior, en el que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10

[10] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en los puntos [8] o [9] anteriores, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[11] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en los puntos [8] o [9] anteriores, en el que R^{1a} representa un grupo hidroxí, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

15

[12] un derivado de indolizina tal como se ha descrito en una cualquiera de los puntos [1] a [11] anteriores, que es un inhibidor de la xantina oxidasa, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[13] una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado de indolizina tal como se ha descrito en una cualquiera de los puntos [1] a [11] anteriores, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

20

[14] una composición farmacéutica tal como se ha descrito en el punto [13] anterior, que es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastorno renal asociado con hiperuricemia y cálculos urinarios;

25

[15] una composición farmacéutica tal como se ha descrito en el punto [14] anterior, que es un agente para la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia;

30

[16] una composición farmacéutica tal como se ha descrito en el punto [13] anterior, que es un agente para disminuir el nivel de ácido úrico en suero;

[17] una composición farmacéutica tal como se ha descrito en el punto [13] anterior, que es un inhibidor de la producción de ácido úrico, y similares.

35

[0018] En el derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención, cada término tiene el siguiente significado a no ser que se especifique otra cosa.

El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo

40

El término “alquilo C₁₋₆” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y se puede ilustrar con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares

45

El término “alquileo C₁₋₆” significa un grupo divalente derivado del alquilo C₁₋₆ anterior.

El término “alqueno C₂₋₆” significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y se puede ilustrar por vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y similares.

50

El término “alquino C₂₋₆” significa un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y se puede ilustrar por etinilo, 2-propinilo y similares.

El término “alcoxi C₁₋₆” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y se puede ilustrar por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

55

El término “hidroxialquilo C₁₋₆” significa un grupo hidroxialquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

El término “alquil C₁₋₆sulfonilo” significa un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-SO₂-, y se puede ilustrar por metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

El término “alquil C₁₋₆sulfonilamino” significa un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-SO₂NH-, y se puede ilustrar por metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares.

El término “acilo C₂₋₇” significa un grupo acilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 7 átomos de carbono, y se puede ilustrar por acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo y similares.

10 El término “acilamino C₂₋₇” significa un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-C(O)NH-.

El término “alquilio C₁₋₆” significa un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-S-.

El término “alquenil C₂₋₆ alcoxi C₁₋₆” significa el alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el alquenilo C₂₋₆ anterior.

15

[0019] El término “mono(di) alquilamino C₁₋₆” significa amino monosustituido o disustituido por el alquilo C₁₋₆ anterior.

20 El término “mono(di) alquilsulfamoilo C₁₋₆” significa sulfamoilo monosustituido o disustituido por el alquilo C₁₋₆ anterior.

El término “mono(di) alquilcarbamoilo C₁₋₆” significa carbamoilo monosustituido o disustituido por el alquilo C₁₋₆ anterior.

25 Estos sustituyentes pueden ser diferentes entre sí en el caso de la disustitución

[0020] El término “cicloalquilo C₃₋₈” significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 8 miembros, y se puede ilustrar por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

30 El término “cicloalquenilo C₅₋₈” significa un grupo cicloalquenilo de 5 a 8 miembros, y se puede ilustrar por cicloheptenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

35 El término “heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros” significa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene los mismos o diferentes 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo y se puede ilustrar por aziridino, azetidino, morfolino, 2-morfolinilo, tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, piperidino, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y similares.

40 El término “heterocicloalquenilo de 5 a 8 miembros” significa un grupo heterocicloalquenilo de 5 a 8 miembros que tiene los mismos o diferentes 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, y se puede ilustrar por dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, oxationilo y similares.

El término “cicloalquiloxi C₃₋₈” significa un grupo representado por (cicloalquilo C₃₋₈)-O-

45 El término “cicloalquilamino C₃₋₈” significa un grupo representado por (cicloalquilo C₃₋₈)-NH-

El término “cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆” significa el alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el cicloalquilo C₃₋₈ anterior.

El término “cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₆” significa el alcoxi C₁₋₆ sustituido por el cicloalquilo C₃₋₈ anterior

50

El término “cicloalquil C₃₋₈ alquilamino C₁₋₆” significa un grupo representado por (alquilo C₁₋₆)-NH- sustituido por el cicloalquilo C₃₋₈ anterior.

[0021] El término “arilo” significa fenilo.

55

El término “ariloxi” significa un grupo representado por (arilo)-O-

El término “arilamino” significa un grupo representado por (aril)-NH-

El término “arilcarbonilo” significa un grupo representado por (aril)-C(O)-

El término “arilcarbonilamino” significa un grupo representado por (aril)-C(O)NH-

5 El término “aril alcoxi C₁₋₆” significa el alcoxi C₁₋₆ anterior sustituido por el arilo anterior.

[0022] El término “heteroarilo” significa un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene los mismos o diferentes 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, y se puede ilustrar por tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazilo, 10 piridazilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo y similares.

El término “heteroariloxi” significa un grupo representado por (heteroaril)-O-

15 El término “heteroarilamino” significa un grupo representado por (heteroaril)-NH-

El término “heteroarilcarbonilo” significa un grupo representado por (heteroaril)-C(O)-

20 El término “heteroarilcarbonilamino” significa un grupo representado por (heteroaril)-C(O)NH-

[0023] Como anillo de 5 a 8 miembros dos R², R^{2a} y R^{2b}, o R^{2b} y R^{2c} forman opcionalmente junto con los átomos en el anillo de indolizina, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, [1,4] dioxil, [1,3] dioxolilo y similares, cada uno de los cuales puede tener metilo o metoxi en el anillo.

25 **[0024]** El término “puede estar sustituido por un átomo de flúor” significa opcionalmente que tiene 1 a 5 átomos de flúor como sustituyente. Además, cuando el grupo que se puede sustituir por un átomo de flúor es metilo, metoxi o N-metilamino, esto significa que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de flúor, o en el caso de hidroximetilo, esto significa que tiene 1 o 2 átomos de flúor. El término “puede tener cualquier grupo seleccionado, a partir del grupo sustituyente α” significa opcionalmente que tiene 1 a 3 de los mismos grupos seleccionados a partir del grupo 30 sustituyente α, y se prefiere que no tenga ninguno o 1 sustituyente. Con la condición de que cuando el grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente α es un átomo de flúor, este tiene el mismo significado del anterior “puede estar sustituido por un átomo de flúor”

[0025] El término “mono (di) hidroxialquilo C₁₋₆” significa el alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por 1 o 2 grupos hidroxilo.

35 El término “alcoxi C₁₋₆ alcoxialquilo C₁₋₆” significa el alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el anterior alcoxi C₁₋₆ sustituido por el anterior alcoxi C₁₋₆.

El término “mono(di) alquilamino C₁₋₆” significa el alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el anterior mono(di) alquilamino C₁₋₆.

40

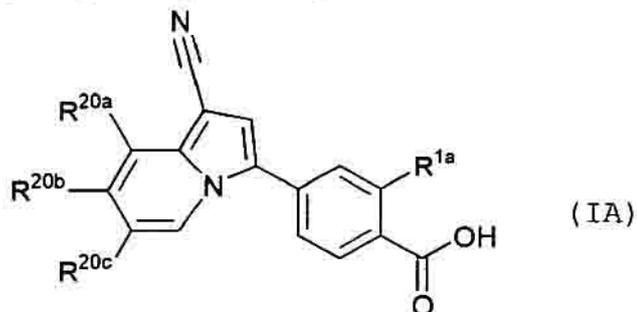
El término “heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros” significa el alquilo C₁₋₆ anterior sustituido por el heterocicloalquilo anterior de 3 a 8 miembros.

El término “aminoalquileo C₁₋₆ alquileo” significa el alquileo C₁₋₆ anterior sustituido por un grupo amino.

45

[0026] Como una de las realizaciones preferidas en la presente invención, por ejemplo, se puede ilustrar un derivado de indolizina representado por la siguiente fórmula general (IA).

[Compuesto químico 5]

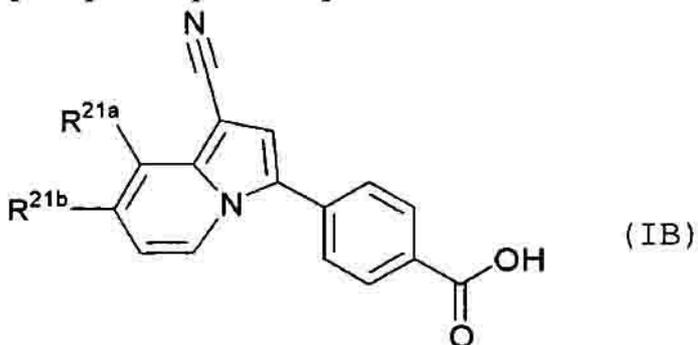


En la fórmula, R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; R^{20a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o metoxi; R^{20b} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo o trifluorometilo; y R^{20c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo

También, como otra realización preferida, se puede ilustrar un derivado de indolizina representado por la siguiente fórmula general (IB).

10

[Compuesto químico 6]

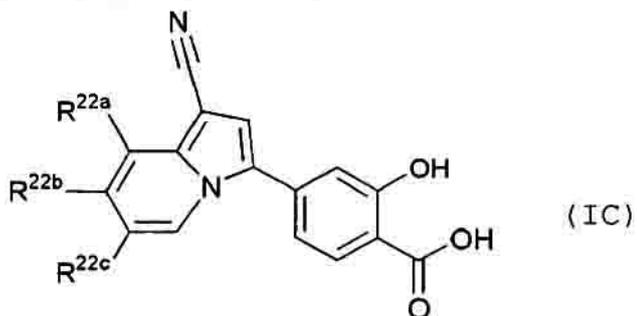


En la fórmula, R^{21a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; y R^{21b} representa un átomo de hidrógeno, metilo, monofluorometilo o trifluorometilo.

15

También, como otra realización preferida, se puede ilustrar un derivado de indolizina representado por la siguiente fórmula general (IC).

[Compuesto químico 7]



20

En la fórmula R^{22a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; R^{22b} representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxi, monofluorometilo o trifluorometilo; y R^{22c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo o trifluorometilo.

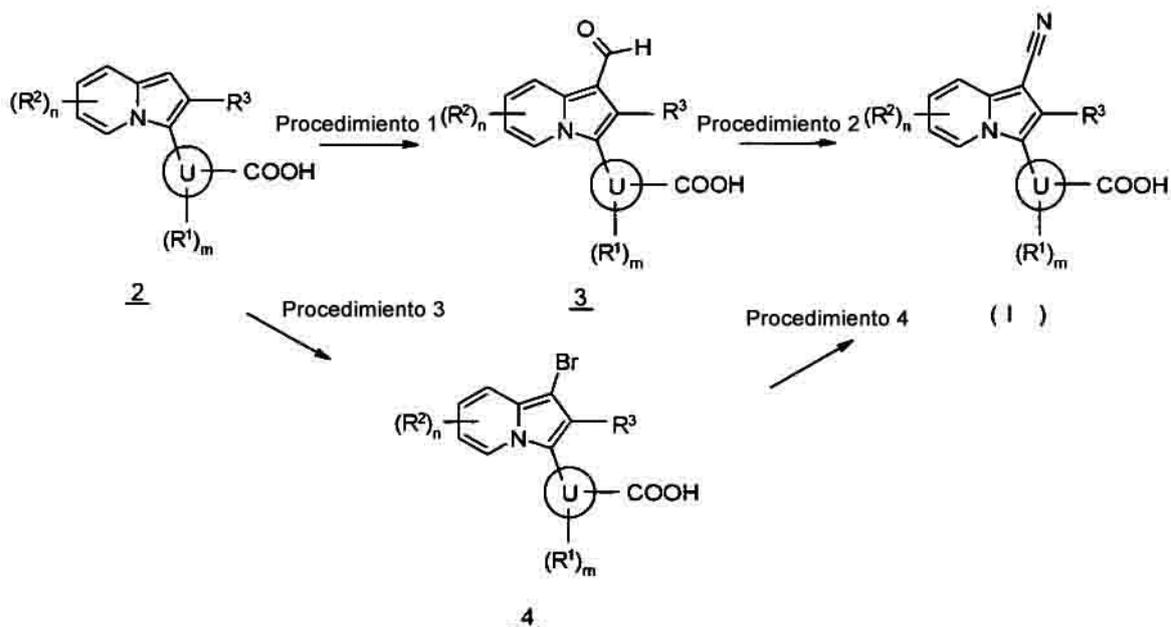
5 **[0027]** Se puede preparar un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito a continuación o un procedimiento similar al anterior, o un procedimiento descrito en las bibliografías o un procedimiento del mismo tipo que el anterior y similares. Además, cuando es necesario un grupo protector, se pueden llevar a cabo también operaciones de introducción y desprotección opcionalmente en combinación de acuerdo con un procedimiento general. Cada reacción se puede
10 llevar a cabo también opcionalmente utilizando un recipiente de reacción resistente a la reacción.

[Procedimiento sintético 1]

[0028]

15

[Compuesto químico 8]



En la fórmula, el anillo U, R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

20 Procedimiento 1

[0029] Se puede preparar el compuesto de aldehído (3) sometiendo el compuesto (2) a formilación en un disolvente inerte en la presencia de N,N-dimetilformamida y cloruro de fosforilo. Como disolvente inerte, se puede ilustrar N,N-dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, un
25 disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similar.

Procedimiento 2

30

[0030] Se puede preparar también un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención sometiendo el compuesto de aldehído (3) a cianación utilizando una hidroxilamina o una de sus sales de clorhidrato en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base en presencia o ausencia de un agente de

condensación. Como disolvente inerte, se puede ilustrar *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, *N*-metilpirrolidona, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como la base, se puede ilustrar trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2, 6-lutidina, 1, 8-diazabicyclo [5, 4, 0]-7-undeceno, carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. Como el agente de condensación, se puede ilustrar, anhídrido acético, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, *N,N*-carbonilimidazol y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

10

[0031] La reacción de cianación anterior se puede llevar a cabo permitiendo que reaccionen el compuesto de aldehído (3) y la hidroxilamina o una de sus sales de clorhidrato para reaccionar con formiato de sodio en un disolvente de ácido fórmico. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción, o similares.

15

Procedimiento 3

[0032] Se puede preparar también un compuesto bromado (4) sometiendo el compuesto (2) a bromación en presencia de un agente de bromación tal como *N*-bromosuccinimida o similar en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético, acetonitrilo, metanol, dimetilformamida, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similar.

25

Procedimiento 4

[0033] Se puede preparar también un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención sometiendo el compuesto bromado (4) a cianación en presencia de un catalizador de paladio y cianuro de cinc en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar benceno, tolueno, xileno, dietil éter, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, 1, 2-dimetoxietano, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, cloroformo, metanol, etanol, 2-propanol, butanol, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como el catalizador de paladio, se puede ilustrar tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

30

35

[0034] Entre los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención, se puede preparar también un derivado de indolizina (Ib) en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, mediante los procedimientos de los siguientes procedimientos sintéticos 2 y 3.

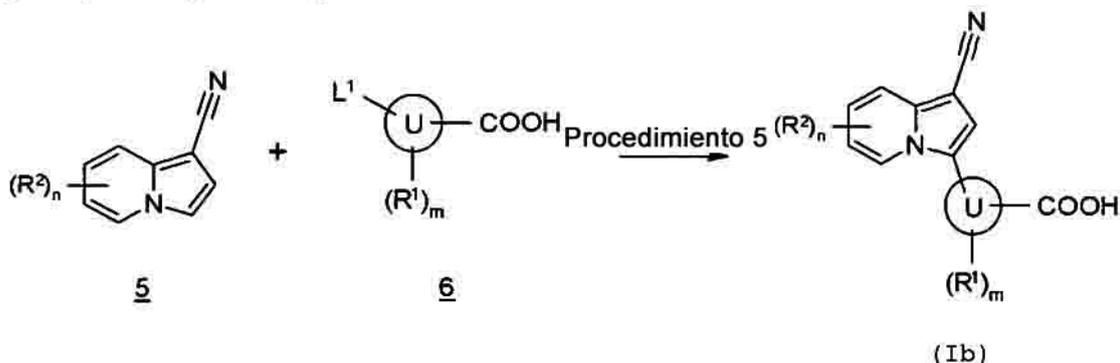
40

[Procedimiento sintético 2]

45

[0035]

[Compuesto químico 9]



En la fórmula, L^1 representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo o similares, y el anillo U, R^1 , R^2 , m y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 5

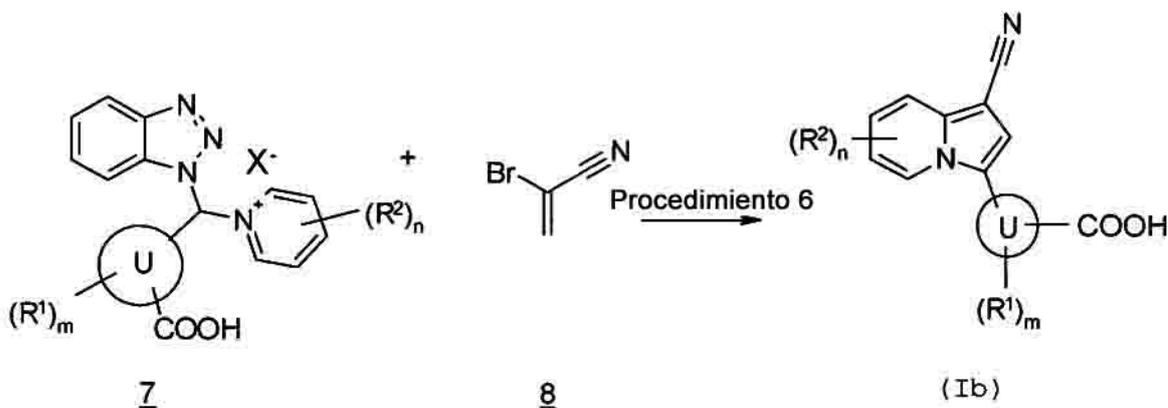
[0036] Se puede preparar también un derivado de indolizina (Ib) de la presente invención llevando a cabo la reacción de acoplamiento del compuesto de indolizina (5) y el compuesto (6) en un disolvente inerte en presencia de una base y un catalizador de paladio. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar benceno, tolueno, xileno, dietil éter, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, 1, 2-dimetoxietano, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como la base, se puede ilustrar acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1, 8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno y similares. Como el catalizador de paladio, se puede ilustrar diclorobis(trifenilfosfina) paladio, acetato de paladio y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[Procedimiento sintético 3]

[0037]

25

[Compuesto químico 10]



En la fórmula, X representa cloro, bromo, yodo, un grupo mesilo, un grupo tosilo o similares, y el anillo U, R¹, R², m y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 Procedimiento 6

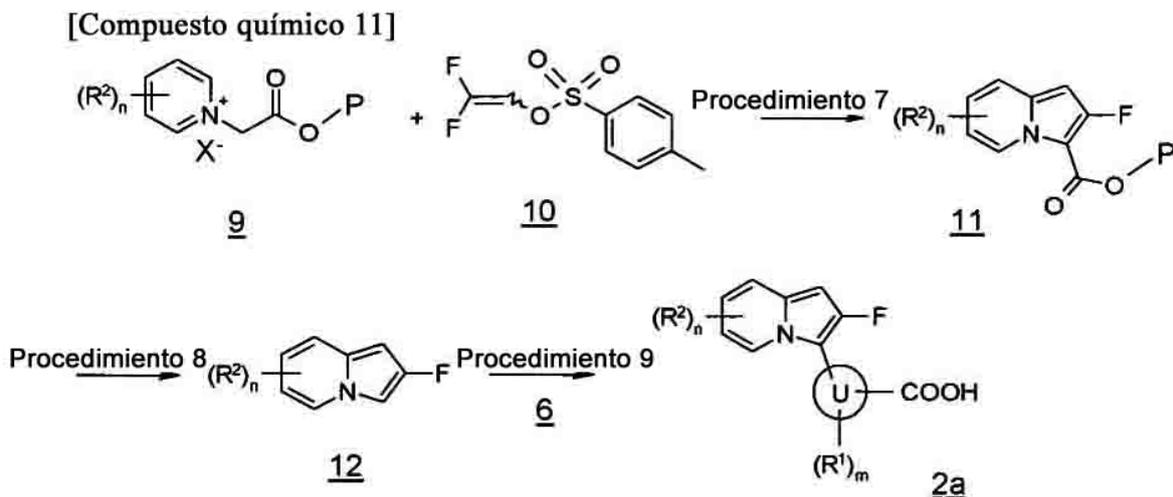
[0038] Se puede preparar también un derivado de indolizina (Ib) de la presente invención dejando que el compuesto de benzotriazol (7) reaccione con 2-bromoacrilonitrilo (8) en un disolvente inerte en presencia de una base. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dietil éter, N-metilpirrolidona, etanol, metanol, agua, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como la base, se puede ilustrar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, diisopropilamida de litio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[0039] El compuesto (2) utilizado en el anterior procedimiento sintético 1 puede prepararse también utilizando diversos compuestos de indolizina mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (por ejemplo, Choul-Hong Park, Org. Lett., 2004, 6, pp.1159-1162 o similar) o un procedimiento similar al anterior o del mismo tipo. Los compuestos de indolizina utilizados en este procedimiento se pueden preparar también mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (por ejemplo, David, Virieux, Tetrahedron, 2006, 62, pp.3710-3720 o similar) o un procedimiento similar al anterior y del mismo tipo.

[0040] En el compuesto (2) utilizado en el anterior procedimiento sintético, también se puede preparar el compuesto (2a) en el que R³ representa un átomo de flúor mediante el procedimiento del siguiente procedimiento sintético 4.

[Procedimiento sintético 4]

30 [0041]



En la fórmula, P representa un grupo protector, y el anillo U, R¹, R², m, n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 7

[0042] Se puede preparar también el compuesto (11) dejando que el compuesto (9) reaccione con el compuesto

(10) en un disolvente inerte en presencia de una base. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dietil éter, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, 1, 2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como la base, se puede ilustrar carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

10 Procedimiento 8

[0043] Se puede preparar también el compuesto (12) eliminando el grupo protector del compuesto (11) y sometiendo el compuesto de ácido carboxílico obtenido a decarboxilación en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un catalizador. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar quinolina, ácido metafosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, metanol, un disolvente mixto a partir de los anteriores, y similares. Como el catalizador, se puede ilustrar cobre y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

20 Procedimiento 9

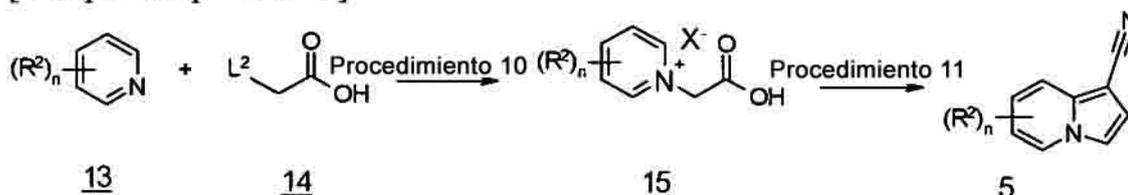
[0044] Se puede preparar también el compuesto (2a) llevando a cabo el acoplamiento del compuesto (12) y el compuesto (6) anterior mediante un procedimiento similar al Procedimiento 5 anterior.

[0045] Se puede preparar también el compuesto de indolizina (5) utilizado en el procedimiento sintético 2 anterior, por ejemplo, mediante los procedimientos de los siguientes procedimientos sintéticos 5 y 6.

[Procedimiento sintético 5]

30 **[0046]**

[Compuesto químico 12]



En la fórmula, L^2 representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo mesilo, un grupo tosilo y similares, y R^2 , n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 10

[0047] Se puede preparar también el compuesto (15) dejando que el compuesto (13) reaccione con el compuesto (14) en un disolvente inerte. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar acetato de etilo, acetona, dietil éter, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, 1, 2-dimetoxietano, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, 2-propanol, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

Procedimiento 11

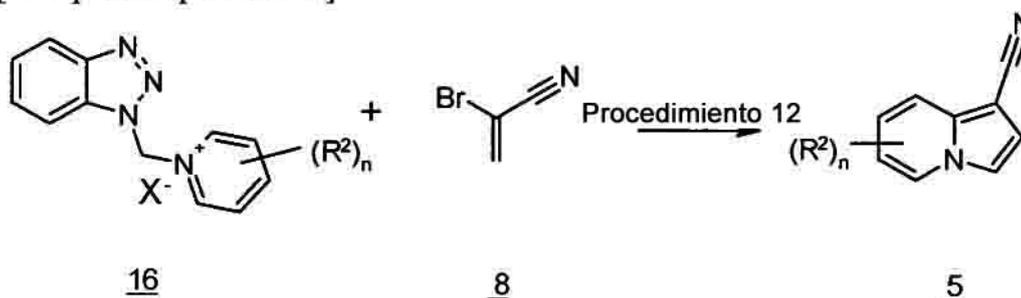
[0048] Se puede preparar también el compuesto (5) dejando que el compuesto (15) reaccione con acilonitrilo en un disolvente inerte en presencia de una base y dióxido de manganeso. Como el disolvente inerte, se puede ilustrar

benceno, tolueno, xileno, dietil éter, 1, 2-dimetoxietano, diclorometano, 1, 2-dicloroetano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, un disolvente mixto a partir de los anteriores y similares. Como la base, se puede ilustrar *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2, 6-lutidina, 1, 8-diazabicyclo [5, 4, 0]-7-undeceno y similares. La temperatura de reacción está normalmente comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 7 días, variando en función del material de partida utilizado, el disolvente y la temperatura de reacción o similares.

[Procedimiento sintético 6]

10 [0049]

[Compuesto químico 13]



En la fórmula, R^2 , n y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente

15

Procedimiento 12

[0050] Se puede preparar también el compuesto de indolizina (5) dejando que el derivado de benzotriazol (16) reaccione con 2-bromoacrilonitrilo (8) mediante un procedimiento similar al procedimiento 6 anterior.

20

[0051] Se pueden preparar también los compuestos de triazol (7) y (16) utilizados en los procedimientos sintéticos anteriores mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (por ejemplo, Katrizky, A. R, J. Org. Chem., 1999, 64, pp.7618-7621 o similar) o un procedimiento similar al anterior y del mismo tipo.

25 [0052] Como grupos protectores utilizados en la presente invención, se pueden usar diversos grupos protectores generalmente utilizados en las reacciones de síntesis orgánica. Por ejemplo, como grupos protectores del grupo hidroxilo, además de un grupo de *p*-metoxibencilo, se puede ilustrar un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo *tert*-butildifenilsililo, un grupo alilo y similares, cuando están adyacentes dos grupos hidroxilo, se puede ilustrar un grupo isopropilideno, un grupo ciclopentilideno, un grupo ciclohexilideno y similares. Como grupos protectores de un grupo tiol, se puede ilustrar un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo benciloxicarbonilo y similares. Como grupos protectores de un grupo amino, se puede ilustrar un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo, un grupo ftaloilo y similares. Como grupos protectores del grupo carboxilo, se puede ilustrar un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo bencilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo alilo y similares.

35

[0053] También se puede aislar o purificar un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención mediante técnicas de aislamiento convencionales, tales como recristalización fraccionada, purificación mediante cromatografía, extracción del disolvente, extracción en fase sólida y similares.

40

[0054] También se puede convertir un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención en una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la manera usual. Como dicha sal, se puede ilustrar una sal de adición de ácido con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido

45

aspártico y similares, una sal con una base inorgánica tal como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de cinc, una sal de litio, una sal de aluminio y similares, una sal de adición con una base orgánica tal como *N*-metil-D-glucamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris (hidroximetil) aminometano, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexano y similares

5

[0055] Entre los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención, en un compuesto que tiene un enlace insaturado, existen dos isómeros geométricos, un compuesto de forma *cis* (*Z*) y un compuesto de forma *trans* (*E*). En la presente invención, se puede emplear cualquiera de los compuestos, y se puede emplear también una de sus mezclas.

10

[0056] Entre los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención, en un compuesto que tiene un átomo de carbono quiral, existe un compuesto de configuración *R* y un compuesto de configuración *S* para cada carbono quiral. En la presente invención, se puede emplear cualquiera de los isómeros ópticos, y se puede emplear también una mezcla de los isómeros ópticos de los mismos.

15

[0057] En un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención, pueden existir algunos tautómeros y los compuestos de la presente invención incluyen también estos tautómeros

[0058] En la presente invención, el término "profármaco" significa un compuesto que se va a convertir en un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) en un organismo. Se puede preparar un profármaco del derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención introduciendo un grupo adecuado formador de un profármaco en uno cualquiera o más grupos seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxi y otros grupos que pueden formar un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) que utiliza un reactivo correspondiente para producir un profármaco tal como un compuesto de haluro o similar de la manera usual, y a continuación aislando y purificando de forma adecuada de la manera usual como demandas ocasionales. Véase Gekkan-Yakuji iyakuhin tekiseisyou no tameno rinsyou yakubutsudoutai (monthly pharmaceutical, clinical pharmacokinetics for the proper use of pharmaceutical products), 2000.3. edición extra, Vol.42, N° 4, pp.669-707, y New Drug Delivery System, publicado por CMC Co., Ltd., 2000.1.31., pp.67-173. Como grupo formador, un profármaco utilizado en un grupo hidroxilo o un grupo amino, por ejemplo, alquilo C₁₋₆-CO- tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo y similares; aril-CO- tal como benzoilo y similares; alquil C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-CO; alquil C₁₋₆-OCO-alquilenilo C₁₋₆-CO, alquilo C₁₋₆-OCO- tal como metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo y similares; alquil C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-OCO, alquil-COO-alquilenilo C₁₋₆ tal como acetiloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(acetiloxi) etilo, 1-(pivaloiloxi) etilo y similares; alquil C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como metoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi) etilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(etoxicarboniloxi) etilo, isopropiloxicarboniloximetilo, 1-(isopropiloxicarboniloxi) etilo, terc-butiloxicarboniloximetilo, 1-(terc-butiloxicarboniloxi) etilo y similares; cicloalquil C₃₋₈-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarbonil) etilo y similares; un éster o una amida con un aminoácido tal como glicina y similares; y se pueden ilustrar del mismo tipo. Como grupo formador de un profármaco utilizado en un grupo carboxi, por ejemplo, alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butil, terc-butilo y similares; alquilo C₁₋₆-COO-alquilenilo C₁₋₆ tal como pivaloiloximetilo, acetiloximetilo, 1-(pivaloiloxi) etilo, 1-(acetiloxi) etilo y similares; alquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como etiloxi-carboniloximetilo, 1-(etiloxicarboniloxi) etilo, isopropiloxicarboniloximetilo, 1-(isopropiloxicarboniloxi) etilo, terc-butiloxicarboniloximetilo, 1-(terc-butiloxi-carboniloxi) etilo y similares; cicloalquil C₃₋₈-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi) etilo y similares; mono(di) hidroxialquilo C₁₋₆ tal como hidroxietilo, hidroxipropilo, 1,2-dihidroxipropilo, 1-hidroxi-(2-hidroximetil) propilo y similares; mono(di) hidroxialquilo C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como 1-(hidroxietiloxicarboniloxi) etilo y similares; alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como metoxietoxietilo y similares; mono(di) alquilamino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como dimetilaminoetilo y similares; heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros tal como pirrolidina-1-il-etilo y similares; alquil C₁₋₆-OCO-aminoalquilenilo C₁₋₆ tal como metiloxicarbonil(amino) etilo y similares; y se pueden ilustrar del mismo tipo.

50

Como el profármaco de la presente invención, es preferible un compuesto que tenga un grupo formador del profármaco anterior en el grupo carboxi. Como el grupo formador de dicho profármaco, mono(di) hidroxialquilo C₁₋₆ tal como hidroxietilo, hidroxipropilo, 1,2-dihidroxipropilo, 1-hidroxi-(2-hidroximetil) propilo y similares; mono(di) hidroxialquil C₁₋₆-OCOO-alquilenilo C₁₋₆ tal como 1-(hidroxietiloxicarboniloxi) etilo y similares; alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como metoxietoxietilo y similares; mono(di) alquilamino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como dimetilaminoetilo y similares; heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros tal como pirrolidina-1-il-etil y similares; alquil C₁₋₆-OCO-aminoalquilenilo C₁₋₆ tal como metiloxicarbonil (amino)etilo y similares; y es más preferible del mismo tipo

55

[0059] En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable incluye también un solvato de la misma con

un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol o similar.

[0060] Una composición farmacéutica de la presente invención es útil para la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas con elevados niveles de ácido úrico en suero tales como hiperuricemia, tofo gotoso, artritis gotosa, trastorno renal asociado con hiperuricemia, cálculos urinarios o similares, especialmente para la hiperuricemia.

[0061] Cuando se emplean composiciones farmacéuticas de la presente invención en la prevención práctica o el tratamiento, la dosificación de un compuesto representado por la fórmula (I) o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como el principio activo se decide adecuadamente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal, grado de trastornos y tratamiento de cada paciente y similares, por ejemplo, que está aproximadamente en el intervalo de entre 1 a 2.000 mg por día por adulto humano en el caso de administración oral, y la dosis diaria se puede dividir en una a varias dosis por día y administrarse.

[0062] Cuando se emplea una composición farmacéutica de la presente invención en la prevención práctica o el tratamiento, se utilizan diversas formas de dosificación por vía oral y parenteral dependiendo de sus usos, por ejemplo, son preferibles formulaciones para la administración oral tales como polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas, jarabes secos o similares.

[0063] Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar dependiendo de sus formulaciones premezclando opcionalmente un aditivo farmacéutico adecuado tal como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y similares de acuerdo con los procedimientos farmacéuticos convencionales, y formulando la mezcla de acuerdo con los procedimientos convencionales.

[0064] Por ejemplo, se pueden formular polvos premezclando bien, si se desea, un principio activo con excipientes, lubricantes adecuados y similares. Por ejemplo, se pueden formular comprimidos comprimiendo un principio activo con excipientes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes adecuados, y similares, de acuerdo con los procedimientos convencionales, además, si se desea, se pueden revestir de forma adecuada para proporcionar comprimidos revestidos de película, comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de recubrimiento entérico, y similares. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas premezclando bien un ingrediente activo con excipientes, lubricantes adecuados, y similares, o formulando gránulos finos o gránulos de acuerdo con los procedimientos convencionales, y rellenando estos en las cápsulas adecuadas. Además, en el caso de dicho fármaco de administración oral, este se puede formular también llevando a cabo una formulación de liberación rápida o de liberación continua dependiendo de los procedimientos de prevención o del tratamiento

[0065] También se puede utilizar un derivado de indolizina representado por la fórmula (I) de la presente invención o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en combinación con cualquier otro fármaco para el tratamiento de la hiperuricemia o el fármaco para el tratamiento de la gota. Como el fármaco para el tratamiento de la hiperuricemia, por ejemplo, se pueden ilustrar alcalinizantes urinarios tales como el hidrogenocarbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio y similar. Además, como el fármaco para el tratamiento de la gota, colchicina, o fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, naproxeno, fenbuprofeno, pranoprofeno, oxaprozina, ketoprofeno, etoricoxib, tenoxicam y similares y se pueden simular esteroides y similares. Cuando se usa en combinación, no solo se puede usar una composición farmacéutica individual que comprenda junto con el principio activo de la presente invención y el otro principio activo sino también composiciones farmacéuticas que contienen separadamente cada principio activo para la administración simultánea o la administración a diferentes intervalos de dosificación. Además, la dosificación del derivado de indolizina de la presente invención se puede reducir dependiendo de la dosificación del otro fármaco utilizado en la combinación.

Efecto de la invención

[0066] Los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención ejercen una excelente actividad inhibidora de la xantina oxidasa y suprimen la producción de ácido úrico. Un compuesto preferible de la presente invención puede ejercer también una excelente actividad inhibidora de URAT1 y potencia la excreción del ácido úrico. Por tanto, los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus profármacos, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden suprimir de forma extrema el aumento del nivel de ácido úrico en suero y son útiles como un agente para la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas con un nivel anormal de ácido úrico en suero tal como hiperuricemia o similar.

Mejor modo de hacer funcionar la invención

[0067] La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los anteriores.

5

Ejemplo de Referencia 1

Indolizina-1-carbonitrilo

10 [0068] A una disolución de piridina (4,0 g) en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido cloroacético (4,7 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar cloruro de 1-carboximetil piridinio (5,7 g). A una disolución del compuesto obtenido (5,7 g) en tolueno (300 ml) se añadieron acrilonitrilo (8,7 g), dióxido de manganeso (16,4 g) y trietilamina (4,0 g), y la mezcla se agitó a 100° C
15 durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,8 g).

Ejemplos de referencia 2 a 12

20

[0069] Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 12 se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 utilizando los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo de referencia 13

25

7-Trifluorometilindolizina-1-carbonitrilo

[0070] A una disolución de 4-trifluorometilpiridina (2,0 g) en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido bromoacético (1,4 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar la
30 reacción a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar bromuro de 1-carboximetil-4-trifluorometilpiridinio (1,0 g). A una disolución del compuesto obtenido (1,0 g) en tolueno (10 ml) se añadieron acrilonitrilo (0,93 g), dióxido de manganeso (0,91 g) y trietilamina (0,42 g), y la mezcla se agitó a 100° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice
35 (eluyente: n-hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0,31 g).

Ejemplos de referencia 14 a 16

[0071] Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 14 a 16 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 13 utilizando los materiales de partida correspondientes.

40

Ejemplo de Referencia 17

[0072] El compuesto del Ejemplo de Referencia 17 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 1 utilizando el material de partida correspondiente.

45

Ejemplo de Referencia 18

7-Hidroximetilindolizina-1-carbonitrilo

50

[0073] A una disolución mixta de éster etílico del ácido 1-cianoindolizina-7-carboxílico (0,42 g) en tetrahidrofurano (4,2 ml), etanol (2,1 ml) y agua (2,1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,25 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con 2 mol/l de ácido clorhídrico, y se recogió un precipitado sólido por filtración. Este sólido se lavó con agua y n-hexano para dar ácido 1-
55 cianoindolizina-7-carboxílico (0,29 g).

A una disolución de ácido 1-cianoindolizina-7-carboxílico (0,20 g) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se añadieron 3-metilbutirilcloruro (0,16 g) y 4-metilmorfolina (0,13 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se eliminó de la mezcla de reacción mediante filtración. Se añadió

etanol al filtrado (4,0 ml) y borohidruro de sodio (0,20 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 2 mol/l de ácido clorhídrico (5,0 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano= 30/70-100/0) para dar el compuesto del título (0,50 g).

Ejemplos de Referencia 19 a 31

10 **[0074]** Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 19 a 31 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 13 utilizando los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo de Referencia 32

7-Metoxiindolizina-1-carbonitrilo

15

[0075] A una disolución de 4-metoxipiridina (3,0 g) en acetato de etilo (30 ml) se añadió bromoacetato de metilo (4,6 g) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a presión reducida para dar bromuro de 4-metoxi-1-metoxicarbonilmetilpiridinio (7,0 g). A una disolución del compuesto obtenido (6,0 g) en tolueno (50 ml) se añadieron 20 acrilonitrilo (6,1 g), dióxido de manganeso (6,0 g) y trietilamina (2,8 g) y la mezcla se agitó a 100° C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el éster metílico del ácido 1-ciano-7-metoxiindolizina-3-carboxílico (1,0 g). A una disolución mixta del compuesto 25 obtenido (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el ácido 1-ciano-7-metoxiindolizina-3-carboxílico (0,80 g). A una 30 suspensión del compuesto obtenido (0,80 g) y quinolina (8 ml) se añadió cobre (0,05 g), y la mezcla se agitó a 220° C durante 30 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,37 g).

35 Ejemplo de referencia 33

7-Dimetilaminoindolizina-1-carbonitrilo

40 **[0076]** El compuesto del Ejemplo de Referencia 33 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 32 utilizando el correspondiente material de partida.

Ejemplo de Referencia 34

7-Metoxi-6 metilindolizina-1-carbonitrilo

45

[0077] El compuesto del Ejemplo de Referencia 34 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia 32 utilizando el correspondiente material de partida

Ejemplo de Referencia 35

50

Éster metílico del ácido 4-1(ciano-7-isopropoxi-8-trifluorometilindolizina-3-il) benzoico

[0078] A una disolución de la sal de clorhidrato de la 4-cloro-3-trifluorometilpiridina (2,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron hidruro de sodio (60%, 2,8 g) y propan-2-ol (2,8 g), y la mezcla se agitó a 50° C durante 2 horas. 55 Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar 4-isopropoxi-3-trifluorometilpiridina (1,5 g). A una disolución del compuesto obtenido (1,5 g) en acetato de etilo (20 ml) se añadió el éster metílico del ácido 4-bromometilbenzoico (2,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a temperatura

de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente para dar bromuro de 4-isopropoxi-1-(4-metoxicarbonilbencil)-3-trifluorometil-piridinio 82,1 g). A una disolución del compuesto obtenido (2,1 g) en dimetoxietano (10 ml) se añadieron acrilonitrilo (1,3 g), dióxido de manganeso (2,1 g) y trietilamina (1,5 g), y la mezcla se agitó a 80° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,04 g).

Ejemplo de referencia 36

10 1-Bromo-2-fluoroindolizina

[0079] A una disolución del bromuro de 1-etoxicarbonilmetilpiridinio (4,8 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron éster de 2,2-difluorovinilo del ácido toluen-4-sulfónico (4,6 g), carbonato de potasio (4,0 g) y trietilamina (3,0 g), y la mezcla se agitó a 70° C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el éster etílico del ácido 2-fluoroindolizina-3-carboxílico (1,9 g). A una disolución del compuesto obtenido (1,9 g) en diclorometano (30 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (1,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de disolución acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el éster etílico del ácido 1-bromo-2-fluoroindolizina-3-carboxílico (1,3 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (1,3 g) en tetrahidrofurano (20 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,29 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el ácido 1-bromo-2-fluoroindolizina-3-carboxílico (0,76 g). A una suspensión del compuesto obtenido (0,56 g) y quinolina (5 ml) se añadió cobre (0,03 g), y la mezcla se agitó a 220° C durante 30 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,47 g).

35 Ejemplo de referencia 37

Éster etílico del ácido 5-bromo-3-metoximetoxipiridina-2-carboxílico

[0080] A una disolución del ácido 5-bromo-3-hidroxipiridina-2-carboxílico (2,18 g) en etanol (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (4,76 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 80° C durante 24 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente. A una disolución del compuesto obtenido (2,05 g) y diisopropiletilamina (5,38 g) en diclorometano (17 ml) se añadió gota a gota clorometoximetano (2,01 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido clorhídrico y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,26 g).

Ejemplo 1

50 Ácido 4-(1-cianoindolizina-3-il) benzoico

[0081] A una disolución de indolizina-1-carbonitrilo (0,80 g) en N-metilpirrolidona (16 ml) se añadieron 4-yodobenzoato de metilo (1,60 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (0,20 g), acetato de potasio (1,10 g) y agua (0,2 ml), y se agitó la mezcla a 100° C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 100/0-34/66) para dar el 4-(1-cianoindolizina-3-il) benzoato de metilo (0,45 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,45 g) en tetrahidrofurano (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio monohidrato (0,20 g), y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el compuesto del título (0,42 g).

5 Ejemplos 2 a 16

[0082] Los compuestos de los Ejemplos 2 a 16 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

10 Ejemplo 17

Ácido 4-(1-cianoindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico

[0083] A una disolución de indolizina-1-carbonitrilo (0,20 g) en *N*-metilpirrolidona (5 ml) se añadieron 4-yodo-2-
15 metoximetoxibenzoato de metilo (0,5 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 g), acetato de potasio (0,28 g) y
agua (0,05 ml), y la mezcla se agitó a 100° C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a
la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y
salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 100/0-10/100) para dar el 4-(1-
cianoindolizina-3-il)-2-metoximetoxibenzoato de metilo (0,17 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,17
g) en tetrahidrofurano (4,5 ml), etanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,10 g) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 2 mol/l de ácido
clorhídrico (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 50° C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió
agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se
25 secó a presión reducida a 50° C para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplos 18 a 27

[0084] Los compuestos de los Ejemplos 18 a 27 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo
30 17 utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 28, 29

[0085] Los compuestos de los ejemplos 28 y 29 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1
35 utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 30

Ácido 2-amino-4-(1-cianoindolizina-3-il) benzoico

40 **[0086]** Se preparó 4-(1-cianoindolizina-3-il)-2-nitrobenzoato de etilo (0,13 g) de una manera similar a la descrita en
el Ejemplo 1 utilizando el material de partida correspondiente. A una disolución del compuesto obtenido (0,13 g) en
acetato de etilo (10 ml) se añadió polvo de paladio-carbono (0,02 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de
hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el material insoluble a partir de la mezcla mediante
45 filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 100/0-0/100) para dar el 2-amino-4-(1-cianoindolizina-3-il)
benzoato de etilo (0,02 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,02 g) en tetrahidrofurano (0,6 ml),
etanol (0,2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,01 g), y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua, el sólido
50 precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se secó a presión reducida a 50° C para
dar el compuesto del título (0,01 g).

Ejemplo 31

55 Ácido 4-(1-ciano-7-fluorometilindolizina-3-il) benzoico

[0087] A una disolución de 7-hidoximetilindolizina-1-carbonitrilo (0,05 g) en *N*-metilpirrolidona (2,0 ml) se añadieron
4-bromobenzoato de metilo (0,031 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (0,05 g), agua (0,005 g) y acetato de potasio
(0,029 g), y la mezcla se agitó a 100° C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la

mezcla acetona, acetato de etilo y agua, y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano = 10/90-80/20). El sólido obtenido se lavó con dietil éter para dar el 4-(1-ciano-7-hidroxi-3-il) benzoato de metilo (0,026 g). A una suspensión del compuesto obtenido (0,025 g) en diclorometano (2,0 ml) se añadió trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (0,036 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla resultante se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/*n*-hexano) para proporcionar el 4-(1-ciano-7-fluorometilindolizina-3-il) benzoato de metilo (0,021 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,021 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml), etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,008 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con 2 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró para dar el compuesto del título (0,005 g)

15 Ejemplo 32

[0088] El compuesto del Ejemplo 32 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando el material de partida correspondiente.

20 Ejemplos 33 a 34

[0089] Los compuestos de los ejemplos 33 a 34 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

25 Ejemplo 35

[0090] El compuesto del Ejemplo 35 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando el 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo en vez del 4-yodobenzoato de metilo.

30 Ejemplos 36 a 46

[0091] Los compuestos de los Ejemplos 36 a 46 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

35 Ejemplo 47

Ácido 4-(1-ciano-7-isopropoxi-8-trifluorometilindolizina-3-il) benzoico

40 [0092] A una disolución mixta de 4-(1-ciano-7-isopropoxi-8-trifluorometilindolizina-3-il) benzoato de metilo (0,04 g) en tetrahidrofurano (2 ml), etanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,01 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *n*-hexano, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el compuesto del título (0,02 g)

45 Ejemplo 48 a 60

[0093] Los compuestos de los Ejemplos 48 a 60 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 17 utilizando los materiales de partida correspondientes.

50 Ejemplo 61

Ácido 4-(1-ciano-2-fluoroindolizina-3-il) benzoico

55 [0094] A una disolución de 1-bromo-2-fluoroindolizina (0,15 g) en *N*-metilpirrolidona (2,5 ml) se añadieron 4-bromobenzoato de metilo (0,18 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (0,02 g), acetato de potasio (0,13 g) y agua (0,03 ml), y la mezcla se agitó a 100° C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el 4-(1-bromo-2-fluoroindolizina-3-il) benzoato de metilo (0,17 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,17 g) en N-metilpirrolidona (2 ml) se añadieron cianuro de cinc (0,23 g) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0,21 g, y la mezcla se agitó a 150° C durante 1 hora utilizando un reactor microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla
 5 resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter para dar el 4-(1-ciano-2-fluoroindolizina-3-il) benzoato de metilo (0,10 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,10 g) en tetrahydrofurano (4,0 ml), etanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,07 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 1 mol/l de ácido clorhídrico
 10 y agua, el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el compuesto del título (0,07 g).

Ejemplo 62

15 Ácido 4-(1-ciano-2-fluoroindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico

[0095] A una disolución de 1-bromo-2 fluorindolizina (0,30 g) en N-metilpirrolidona (6,0 ml) se añadieron 4-yodo-2-metoximetoxibenzoato de metilo (0,54 g), diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (0,05 g), acetato de potasio (0,27 g) y agua (0,05 ml), y la mezcla se agitó a 100° C durante 5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua
 20 a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo) para dar el 4-(1-bromo-2-fluoroindolizina-3-il)-2-metoximetoxibenzoato de metilo (0,39 g). A una disolución del compuesto obtenido (0,39 g) en N-metilpirrolidona (3 ml) se añadieron cianuro de cinc (0,44 g) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0,22 g), y se agitó a
 25 150° C durante 1 hora utilizando un reactor microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con dietil éter para dar el 4-(1-ciano-2-fluoroindolizina-3-il)-2-metoximetoxibenzoato de metilo (0,07 g). A una disolución mixta del compuesto obtenido (0,07 g) en tetrahydrofurano (3,0 ml), etanol (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,04 g), y la
 30 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 2 mol/l de ácido clorhídrico (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 50° C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y metanol, y se secó a presión reducida a 50° C para dar el compuesto del título (0,05 g).

35 Ejemplo 63

Ácido 4-(1-ciano-7-fluorometilindolizina-3-yl)-2-hidroxibenzoico

[0096] El compuesto del Ejemplo 63 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 32 utilizando el
 40 material de partida correspondiente.

Ejemplo 64

[0097] El compuesto del Ejemplo 64 se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando el
 45 material de partida correspondiente.

Ejemplos 65 a 67

[0098] Los compuestos de los Ejemplos 65 a 67 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo
 50 17 utilizando el éter etílico del ácido 5-bromo-3-metoximetoxipiridin-2-carboxílico en vez de ácido 4-yodo-2-metoximetoxibenzoico.

Ejemplo 68 a 71

55 [0099] Los compuestos de los Ejemplos 68 a 71 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 72 a 73

[0100] Los compuestos de los Ejemplos 72 a 73 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida correspondientes.

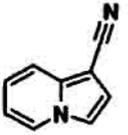
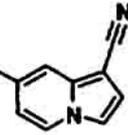
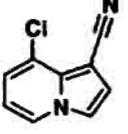
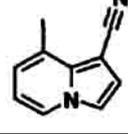
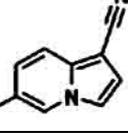
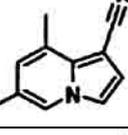
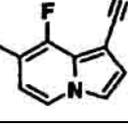
5

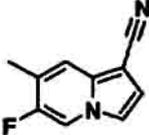
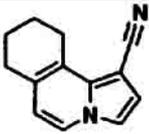
[0101] Las Tablas 1 a 16 muestran las estructuras químicas y los datos de RMN ^1H de los compuestos anteriores de los Ejemplos de Referencia 1 a 37 y los Ejemplos 1 a 73.

Las abreviaturas en estas Tablas "Ref N°", "Ej. N°" "Estruc.", y "Disolv.", representan el número del Ejemplo de Referencia, el número del Ejemplo, la estructura química y la medida del disolvente de las RMN ^1H , respectivamente.

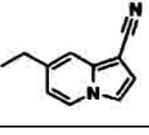
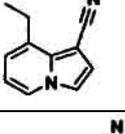
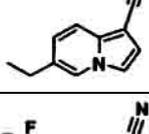
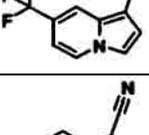
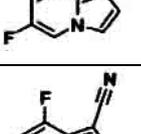
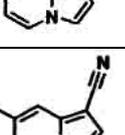
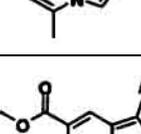
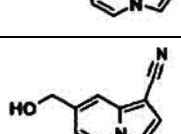
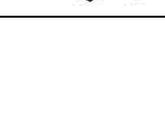
[0102]

[Tabla 1]

| Ref n° | Estruc. | (Disolv) RMN ^1H δ ppm |
|--------|---|---|
| 1 |  | (CDCl ₃) 6,70-6,80 (1H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m) |
| 2 |  | (DMSO-d ₆) 2,35 (3H, s), 6,70-6,80 (1 H, m), 7,10 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,40-7,45 (1H, m), 7,58 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,41 (1H, d, J=3,0 Hz) |
| 3 |  | (CDCl ₃) 6,69 (1H, t, J= 7,2 Hz), 7,00-7,15 (2H, m), 7,31 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,90-8,00 (1 H, m) |
| 4 |  | (DMSO-d ₆) 2,60 (3H, s), 6,75-7,00 (2H, m), 7,17 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,30-8,45 (1 H, m) |
| 5 |  | (DMSO-d ₆) 2,26 (3H, s), 7,00-7,20 (2H, m), 7,50-7,65 (2H, m), 8,30-8,35 (1H, m) |
| 6 |  | (CDCl ₃) 2,24 (3H, s), 2,68 (3H, s), 6,64 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,12 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,67 (1H, s) |
| 7 |  | (DMSO-d ₆) 2,20-2,35 (3H, m), 6,70-7,25 (2H, m), 7,65-8,40 (2H, m) |

| | | |
|---|---|---|
| 8 |  | (DMSO-d6) 2,25-2,40 (3H, m), 7,10-7,65 (3H, m), 8,65-8,80 (1H, m) |
| 9 |  | (DMSO-d6) 1,50-2,00 (4H, m), 2,60-3,10 (4H, m), 6,60 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,06 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,54 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,24 (1H, d, J=7,0 Hz) |

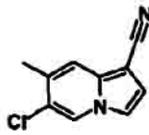
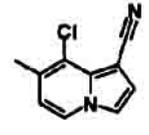
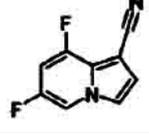
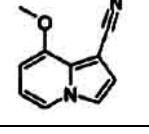
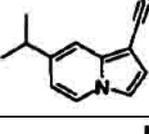
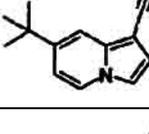
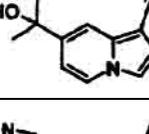
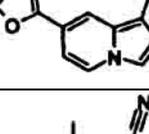
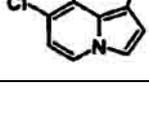
[Tabla 2]

| Ref nº | Estruc. | (Disolv) RMN ¹ H δ ppm |
|--------|---|--|
| 10 |  | (CDCl ₃) 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,60-2,75 (2H, m), 6,55-6,65 (1 H, m), 6,96 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,15 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,35-7,45 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m) |
| 11 |  | (DMSO-d6) 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,98 (2H, q, J=7,6 Hz), 6,75-7,25 (3H, m), 7,60-8,50 (2H, m) |
| 12 |  | (DMSO-d6) 1,19 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,58 (2H, q, J=7,6 Hz), 7,00-7,20 (2H, m), 7,50-7,65 (2H, m), 8,30-8,45 (1H, m) |
| 13 |  | (DMSO-d6) 7,00-7,55 (2H, m), 7,80-8,85 (3H, m) |
| 14 |  | (DMSO-d6) 6,85-6,95 (1 H, m), 7,00-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,80-7,90 (1H, m), 8,35-8,45 (1 H, m) |
| 15 |  | (DMSO-d6) 7,20-7,35 (2H, m), 7,65-7,80 (2H, m), 8,75-8,80 (1H, m) |
| 16 |  | (DMSO-d6) 2,34 (3H, s), 2,57 (3H, s), 6,60-6,80 (1H, m), 7,10-7,55 (3H, m) |
| 17 |  | (DMSO-d6) 1,38 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,36 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J=7,3 Hz, 1,7 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,55-8,65 (1H, m) |
| 18 |  | (DMSO-d6) 4,50-4,60 (2H, m), 5,44 (1H, t, J=5,8 Hz), 6,80-6,95 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 8,40-8,50 (1H, m) |

[0103]

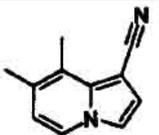
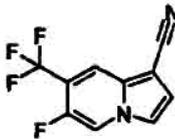
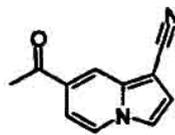
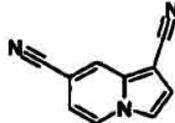
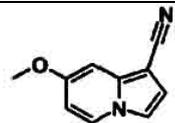
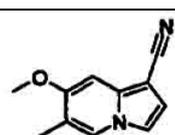
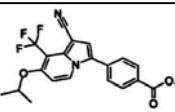
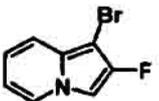
[Tabla 3]

5

| Ref nº | Estruc. | (Disolv) RMN ¹ H δ ppm |
|--------|---|--|
| 19 |  | (DMSO-d6) 2,38 (3H, s), 7,18 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,58 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,67 (1H, s), 8,83 (1H, s) |
| 20 |  | (DMSO-d6) 2,37 (3H, s), 6,90 (1 H, d, J=7,1 Hz), 7,21 (1 H, d, J=3,0 Hz), 7,70 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,43 (1H, d, J=7,1 Hz) |
| 21 |  | (DMSO-d6) 7,25-7,55 (2H, m), 7,75-7,90 (1H, m), 8,65-8,80 (1H, m) |
| 22 |  | (DMSO-d6) 3,94 (3H, s), 6,50-6,90 (2H, m), 7,00-7,20 (1H, m), 7,55-7,75 (1H, m), 8,00-8,20 (1H, m) |
| 23 |  | (DMSO-d6) 1,23 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,85-3,05 (1H, m), 6,80-7,65 (4H, m), 8,35-8,55 1 H, m) |
| 24 |  | (DMSO-d6) 1,31 (9H, s), 6,95-7,20 (2H, m), 7,30-7,65 (2H, m), 8,35-8,55 (1H, m) |
| 25 |  | (DMSO-d6) 1,45 (6H, s), 5,29 (1H, s), 6,90-7,20 (2H, m), 7,50-7,70 (2H, m), 8,35-8,55 (1H, m) |
| 26 |  | (DMSO-d6) 7,15-7,35 (2H, m), 7,65-8,00 (3H, m), 8,45-8,70 (2H, m) |
| 27 |  | (DMSO-d6) 2,66 (3H, s), 6,97 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,22 (1 H, d, J=3,1 Hz), 7,69 (1 H, d, J=3,1 Hz), 8,41 (1H,d, J=7,3 Hz) |

[0104]

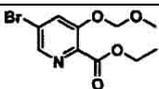
[Tabla 4]

| Ref nº | Estruc. | (Disolv) RMN ¹ H δ ppm |
|--------|---|---|
| 28 |  | (DMSO-d6) 2,27 (3H, s), 2,54 (3H, s), 7,10 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,45 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,56 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,28 (1H, d, J=7,0 Hz) |
| 29 |  | (DMSO-d6) 7,47 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,90 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,05-8,25 (1H, m), 8,90-9,15 (1H, m) |
| 30 |  | (DMS-d6) 2,66 (3H, s), 7,20-7,45 (2H, m), 7,85-8,65 (3H, m) |
| 31 |  | (DMSO-d6) 7,10-7,25 (1H, m), 7,46 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,35-8,70 (2H, m) |
| 32 |  | (DMSO-d6) 3,87 (3H, s), 6,55-7,10 (3H, m), 7,35-7,55 (1H, m), 8,30-8,50 (1H, m) |
| 34 |  | (DMSO-d6) 2,10 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,88 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,35 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,28 (1H, s) |
| 35 |  | (DMSO-d6) 1,20-1,45 (6H, m), 3,90 (3H, s), 4,80-5,10 (1H, m), 7,00-8,80 (7H, m) |
| 36 |  | (DMSO-d6) 6,60-7,05 (2H, m), 7,20-7,40 (1H, m), 7,65-7,85 (1H, m), 8,15-8,35 (1H, m) |

5

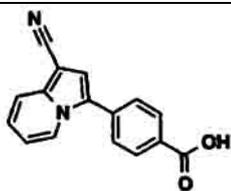
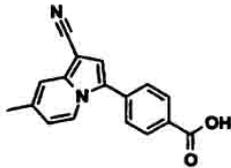
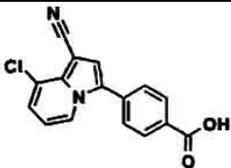
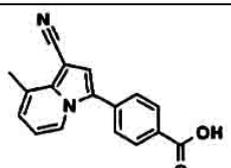
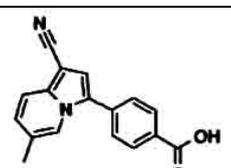
[0105]

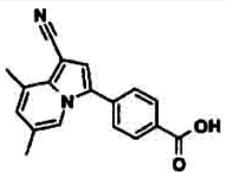
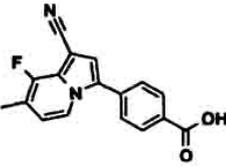
[Tabla 5]

| Ref n° | Estruc. | (Disolv) RMN ¹ H δ ppm |
|--------|---|---|
| 37 |  | (DMSO-d6) 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,39 (3H, s), 4,32 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,37 (2H, s), 8,01 (1H, d, J= 1,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,7 Hz) |

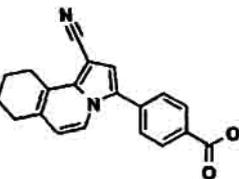
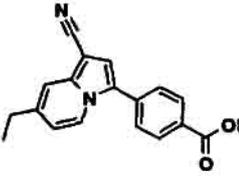
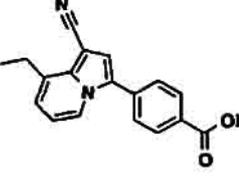
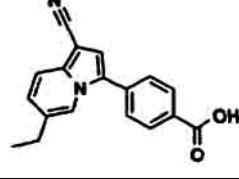
5

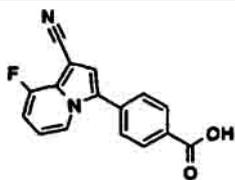
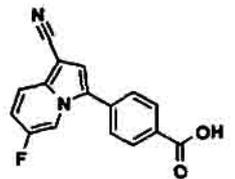
[Tabla 6]

| Ej. n° | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|---|
| 1 |  | 6,95-7,05 (1 H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,65-7,90 (3H, m), 8,08 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,64 (1H, d, J=7,3 Hz), 13,1 (1H, brs.) |
| 2 |  | 2,40 (3H, s), 6,86 (1 H, dd, J=7,3 Hz, 1,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,50-7,60 (1H, m), 7,70-7,80 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m), 8,56 (1 H, d, J=7,3 Hz), 13,1 (1H, brs.) |
| 3 |  | 6,96 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,44 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,78 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,09 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,56 (1H, d, J=7,1 Hz) |
| 4 |  | 2,68 (3H, s), 6,80-7,15 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,70-8,50 (5H, m), 13,14 (1H, brs.) |
| 5 |  | 2,29 (3H, s), 7,10-7,30 (1 H, m), 7,45 (1H, s), 7,60-8,60 (6H, m), 13,12 (1H, brs.) |

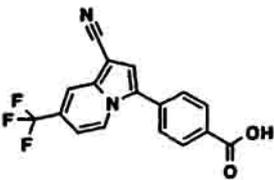
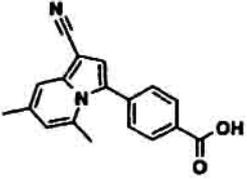
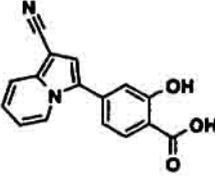
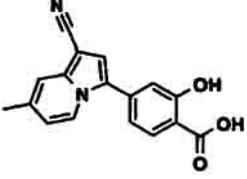
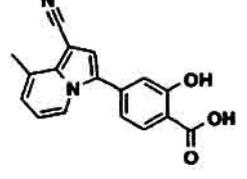
| | | |
|---|---|--|
| 6 |  | 2,24 (3H, s), 2,64 (3H, s), 6,95 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,08 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,20-8,30 (1H, s), 13,1 (1H, brs.) |
| 7 |  | 2,32 (3H, d, J=2,0 Hz), 6,89 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,70-8,15 (4H, m), 8,39 (1H, d, J=7,2 Hz), 13,18 (1H, brs.) |

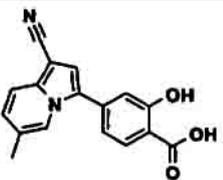
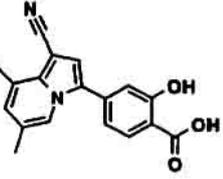
[Tabla 7]

| Ej. n° | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|---|
| 8 |  | 2,37 (3H, s), 7,51 (1H, s), 7,65-8,80 (6H, m), 13,11 (1 H, brs.) |
| 9 |  | 1,65-2,00 (4H, m), 2,65-3,20 (4H, m), 6,71 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,39 (1H, s), 7,65-8,15 (4H, m), 8,35 (1H, d, J=7,3 Hz), 13,10 (1 H, brs.) |
| 10 |  | 1,24 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,71 (2H, q, J=7,6 Hz), 6,85-7,00 (1H, m), 7,46 (1 H, s), 7,50-7,55 (1 H, m), 7,70-7,85 (2H, m), 8,05-8,10 (2H, m), 8,57 (1H, m), 13,1 (1H, brs.) |
| 11 |  | 1,31 (3H, t, J=7,4), 3,06 (2H, q, J=7,4 Hz), 6,80-7,20 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,65-8,60 (5H, m), 13,14 (1 H, brs) |
| 12 |  | 1,19 (3H, t J=7,4 Hz), 2,62 (2H, q, J=7,4 Hz), 7,15-7,35 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,60-8,50 (6H, m) |

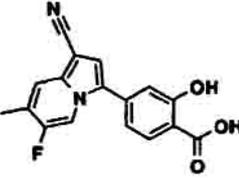
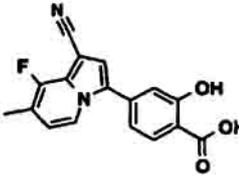
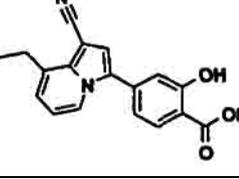
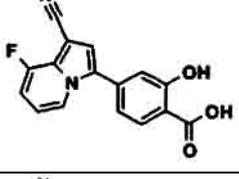
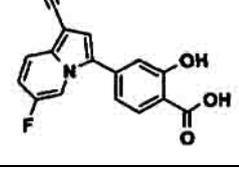
| | | |
|----|---|---|
| 13 |  | 6,85-7,30 (2H, m), 7,59 (1 H, s), 7,79 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,46 (1H, d, J=6,9 Hz), 13,2 (1H, brs.) |
| 14 |  | 6,90-7,05 (1H, m), 7,10-7,30 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=7,8 Hz), 8,10 (2H, d, J=7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J=6,8 Hz), 13,2 (1H, brs.) |

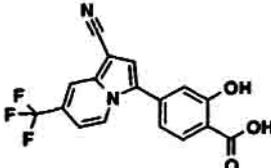
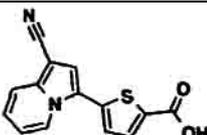
[Tabla 8]

| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|--|
| 15 |  | 7,05-7,25 (1H, m), 7,74 (1 H, s), 7,80-8,25 (5H, m), 8,65-8,85 (1H, m), 13,21 (1H, brs.) |
| 16 |  | 2,08 (3H, s), 2,35 (3H, s), 6,55-6,75 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,35-8,05 (5H, m), 13,13 (1H, brs.) |
| 17 |  | 6,90-7,40 (4H, m), 7,53 (1H, s), 7,70-8,00 (2H, m), 8,55-8,70 (1H, m) |
| 18 |  | 2,40 (3H, s), 6,80-7,60 (5H,m), 7,80-8,65 (2H, m) |
| 19 |  | 2,67 (3H, s), 6,85-7,25 (4H, m), 7,49 (1 H, s), 7,85-8,55 (2H, m) |

| | | |
|----|---|---|
| 20 |  | 2,30 (3H, s), 7,10-7,30 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,60-8,50 (3H, m) |
| 21 |  | 2,24 (3H, s), 2,64 (3H, s), 6,95 (1H, s), 7,10-7,25 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 8,26 (1H, s), |

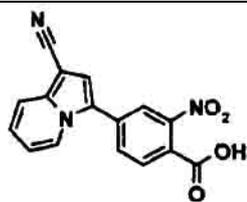
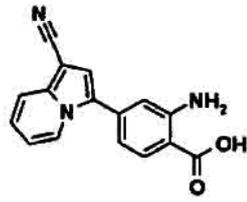
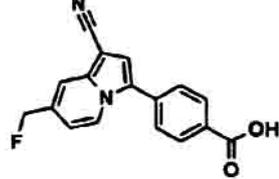
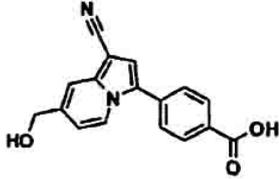
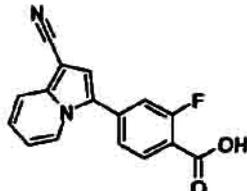
[Tabla 9]

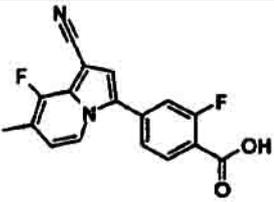
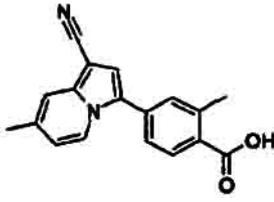
| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|---|
| 22 |  | 2,37 (3H, s), 7,15-7,30 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,70-7,95 (2H, m), 8,60-8,80 (1H, m) |
| 23 |  | 2,32 (3H, d, J=2,1 Hz), 6,80-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,85-8,50 (2H, m) |
| 24 |  | 1,33 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,05 (2H, q, J=7,5 Hz), 6,85-7,25 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,85-8,55 (2H, m), |
| 25 |  | 6,90-7,05 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,47 (1H, d, J=7,0 Hz), |
| 26 |  | 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,80-8,00 (2H, m), 8,70-8,80 (1H, m) |

| | | |
|----|---|---|
| 27 |  | 7,00-7,40 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,85-8,85 (3H, m) |
| 28 |  | 7,00-7,90 (6H, m), 8,60-8,85 (1H, m), 13,38 (1H, brs) |

[0106]

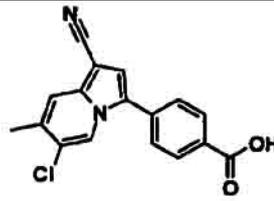
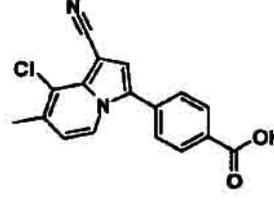
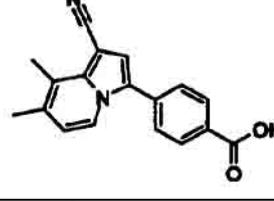
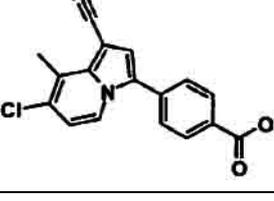
[Tabla 10]

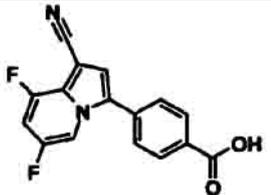
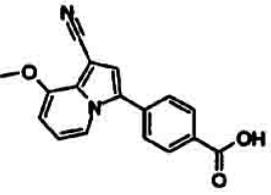
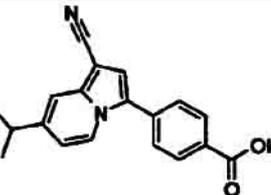
| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|---|
| 29 |  | 6,90-8,30 (7H, m), 8,50-8,80 (1H, m), 14,01 (1H, brs) |
| 30 |  | 6,90-8,00 (7H, m), 8,55-8,75 (1H, m), 12,00 (1 H, brs) |
| 31 |  | 5,55 (2H, d, J=47,3 Hz), 6,95-7,10 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,65-8,80 (6H, m), 13,1 (1H, brs.) |
| 32 |  | 4,56 (2H, s), 5,53 (1H, brs.), 6,85-7,00 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,60-7,70 (1 H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m), 8,55-8,65 (1 H, m), 13,1 (1H, brs.) |
| 33 |  | 6,90-7,40 (2H, m), 7,50-8,10 (5H, m), 8,60-8,80 (1H, m), 13,35 (1H, brs) |

| | | |
|----|---|--|
| 34 |  | 2,33 (3H, d, J=1,9 Hz), 6,80-7,05 (1H, m), 7,45-8,60 (5H, m), 13,38 (1H, brs) |
| 35 |  | 2,40 (3H, s), 2,60 (3H, s), 6,80-6,90 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,50-7,60 (3H, m), 7,96 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,53 (1H, d, J=7,1 Hz), 12,90 (1H, brs.) |

[0107]

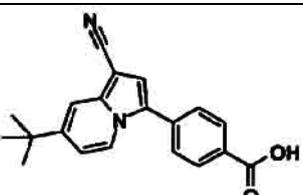
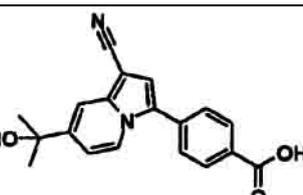
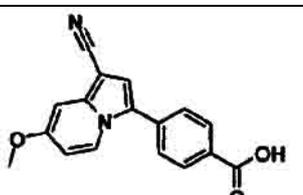
[Tabla 11]

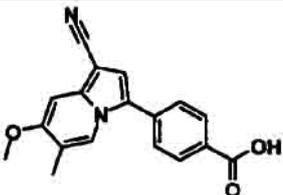
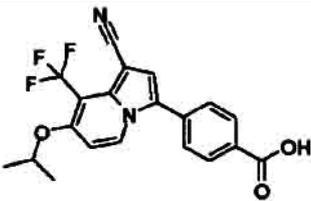
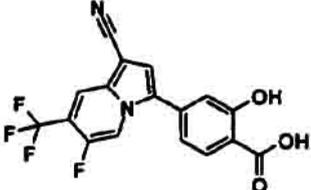
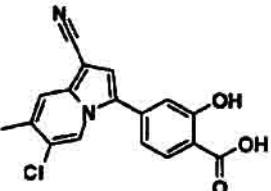
| Ej. n° | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d ₆) |
|--------|---|---|
| 36 |  | 2,43 (3H, s), 7,51 (1H, s), 7,70-8,15 (5H, m), 8,67 (1 H, s), 13,14 (1 H, brs) |
| 37 |  | 2,42 (3H, s), 6,95 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,70-8,15 (4H, m), 8,49 (1 H, d, J=7,3 Hz), 13,18 (1 H, brs) |
| 38 |  | 2,33 (3H, s), 2,61 (3H, s), 6,70-7,00 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,60-8,60 (5H, m), 13,18 (1H, brs) |
| 39 |  | 2,73 (3H, s), 6,90-7,10 (1H, m), 7,53 (1 H, s), 7,60-8,50 (5H, m) |

| | | |
|----|---|---|
| 40 |  | 7,45-7,90 (4H, m), 8,00-8,75 (3H, m), 13,19 (1H, brs) |
| 41 |  | 3,99 (3H, s), 6,60-7,05 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,60-8,30 (5H, m) |
| 42 |  | 1,26 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,90-3,10 o (1H, m), 6,85-7,05 (1H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,70-8,65 (5H, m), 13,10 (1H, brs) |

[0108]

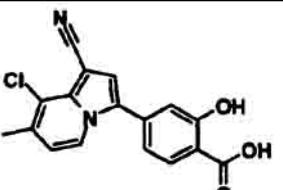
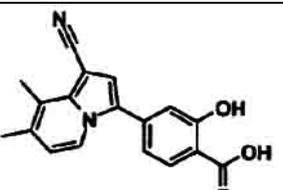
[Tabla 12]

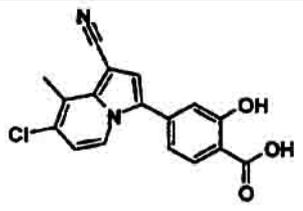
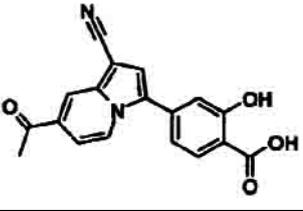
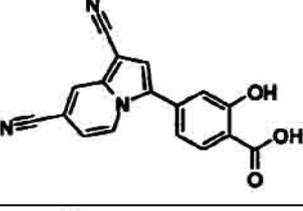
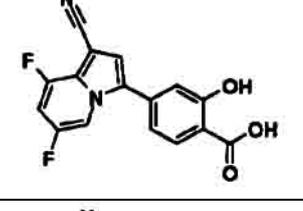
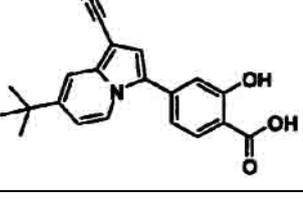
| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d ₆) |
|--------|---|---|
| 43 |  | 1,34 (9H, s), 7,00-7,55 (3H, m), 7,65-8,65 (5H, m) |
| 44 |  | 1,48 (6H, s), 5,38 (1 H, s), 6,90-7,20 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,60-8,65 (6H, m), 13,06 (1H, brs) |
| 45 |  | 3,92 (3H, s), 6,60-7,10 (2H, m), 7,35 (1 H, s), 7,60-8,20 (4H, m), 8,40-8,60 (1H, m), 13,05 (1H, brs) |

| | | |
|----|--|--|
| 46 |  | 2,14 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,70 (1H, s), 7,29 (1 H, s), 7,65-8,15 (4H, m), 8,40 (1H, s), 13,05 (1H, brs) |
| 47 |  | 1,32 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,85-5,05 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,45 (1 H, s), 7,65-8,15 (4H, m), 8,65 (1H, d), 13,15 (1H, brs) |
| 48 |  | 7,20-7,35 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,90-9,05 (3H, m) |
| 49 |  | 2,42 (3H, s), 7,10-7,30 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,75-8,00 (2H, m), 8,67 (1H, s) |

[0109]

[Tabla 13]

| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|--|
| 50 |  | 2,42 (3H, s), 6,80-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,80-8,65 (2H, m) |
| 51 |  | 2,32 (3H, s), 2,60 (3H, s), 6,80-7,25 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,80-8,50 (2H, m) |

| | | |
|----|---|--|
| 52 |  | 2,73 (3H, s), 6,90-7,30 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,80-8,60 (2H, m) |
| 53 |  | 2,69 (3H, s), 7,10-7,45 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,85-8,75 (3H, m) |
| 54 |  | 7,10-7,45 (3H, m), 7,64 (1 H, s), 7,85-8,75 (3H, m) |
| 55 |  | 7,00-8,10 (5H, m), 8,50-8,75 (1 H, m) |
| 56 |  | 1,34 (9H, s), 7,00-7,55 (3H, m), 7,65-8,65 (4H, m) |

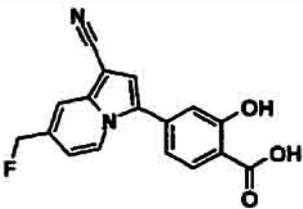
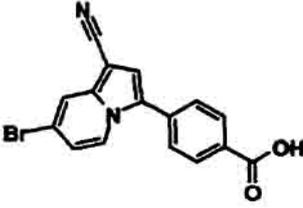
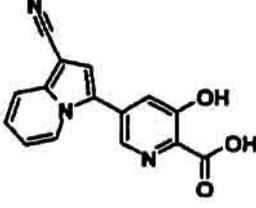
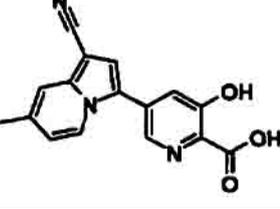
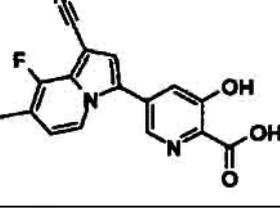
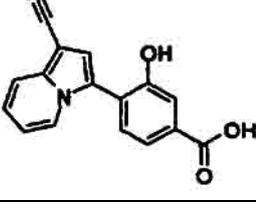
[0110]

[Tabla 14]

| Ej. n° | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---------|---|
| 57 | | 7,15-7,40 (3H, m), 7,59 (1 H, s), 7,85-8,10 (3H, m), 8,50-8,75 (2H, m) |
| 58 | | 3,92 (3H, s), 6,60-8,00 (6H, m), 8,40-8,65 (1H, m) |
| 59 | | 3,05 (6H, s), 6,44 (1H, s), 6,70-7,40 (4H, m), 7,70-8,60 (2H, m) |
| 60 | | 2,14 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,95-7,35 (4H, m), 7,80-7,95 (1H, m), 8,35-8,50 (1H, m) |
| 61 | | 7,00-7,50 (2H, m), 7,70-8,20 (5H, m), 8,50-8,65 (1 H, m), 13,19 (1 H, brs) |
| 62 | | 7,00-7,50 (4H, m), 7,70-8,05 (2H, m), 8,50-8,65 (1 H, m) |

[0111]

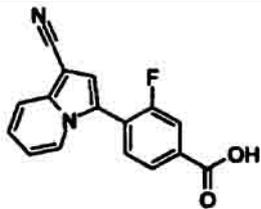
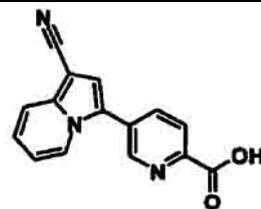
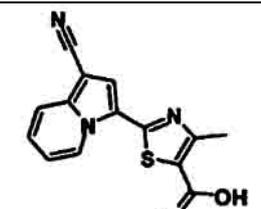
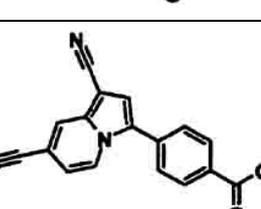
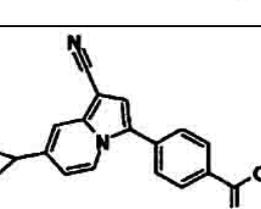
[Tabla 15]

| Ej. nº | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|---|
| 63 |  | 5,54 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,80-7,85 (1H, m), 7,90-8,00 (1 H, m), 8,67 (1 H, d, J=7,1 Hz) |
| 64 |  | 7,05-7,15 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 8,00-8,15 (3H, m), 8,50-8,60 (1H, m), 12,90-13,40 (1 H, m), |
| 65 |  | 6,95-7,40 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,70-7,90 (2H, m), 8,35-8,75 (2H, m) |
| 66 |  | 2,41 (3H, s), 6,80-7,90 (4H, m), 8,30-8,70 (2H, m) |
| 67 |  | 2,33 (3H, d, J=2,1 Hz), 6,85-7,00 (1 H, m), 7,66 (1H, s), 7,75-7,85 (1H, m), 8,35-8,55 (2H, m) |
| 68 |  | 6,90-7,00 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,40-7,55 (2H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 7,70,7,80 (1 H, m), 7,90-8,00 (1 H, m), 10,49 (1H, s), 12,85-13,15 (1H, m), |

5

[0112]

[Tabla 16]

| Ej. n° | Estruc. | RMN ¹ H δ ppm (DMSO-d6) |
|--------|---|--|
| 69 |  | 6,95-7,05 (1 H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,75-7,95 (4H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 13,48 (1H, brs), |
| 70 |  | 6,95-7,10 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,67 (1 H, s), 7,80 (1 H, d, J=9,0 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,25-8,35 (1H, m), 8,69 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,95-9,05 (1 H, m), 13,3 (1H, brs) |
| 71 |  | 2,72 (3H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,45-7,55 (1 H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 8,17 (1H, s), 9,85-9,90 (1H, m), 13,39 (1H, brs), |
| 72 |  | 4,55 (1H, s), 6,90-7,00 (1 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 7,85-7,90 (1H, m), 8,05-8,15 (2H, m), 8,55-8,60 (1H, m), 13,11 (1H, brs), |
| 73 |  | 0,80-0,90 (2H, m), 1,00-1,10 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,45-7,50 (1 H, m), 7,75 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,45-8,55 (1H, m) 13,07 (1H, brs), |

5

Ejemplo de Ensayo 1

Actividad inhibidora de la xantina oxidasa

10 (1) Preparación de los compuestos de ensayo

[0113] Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (Wako pure chemical) a una concentración de 40 mM y a continuación se diluyeron hasta las concentraciones previstas con solución salina tamponada con fosfato (PBS).

15 (2) procedimiento para la medida

[0114] Se preparó xantina oxidasa (procedente de leche de bovino, Sigma) con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 0,02 unidades/ml y a continuación se añadió la disolución a placas de 96 pocillos a 50 µl/pocillo. Además, los compuestos de ensayo diluidos con PBS se añadieron a 50 µl /pocillo. Se añadió xantina (Wako pure Chemical) a 200 µM preparados con PBS a 100 µl/pocillo, y la mezcla se hizo reaccionar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la absorbancia a 290 nm utilizando un lector de microplacas SpectraMax Plus 384 (Molecular Device). La absorbancia en una condición sin xantina es de 0% y el control sin los compuestos de ensayo es 100%. Se calculó la concentración inhibidora de los compuestos de ensayo al cincuenta % (CI₅₀) (Tabla 17), el Ej. N° en la tabla indica el número del Ejemplo.

10

[0115]

[Tabla 17]

| Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | | |
|--------|-----------------------|--|--------|-----------------------|--|--------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 7 | | 10 | 8 | | 20 | 5 | | | |
| 2 | 4 | | 11 | 4 | | 21 | 4 | | | |
| 3 | 6 | | 12 | 11 | | 22 | 3 | | | |
| 4 | 7 | | 13 | 9 | | 23 | 3 | | | |
| 5 | 10 | | 14 | 18 | | 24 | 6 | | | |
| 6 | 9 | | 15 | 10 | | 25 | 5 | | | |
| 7 | 5 | | 17 | 4 | | 26 | 3 | | | |
| 8 | 6 | | 18 | 3 | | 27 | 5 | | | |
| 9 | 3 | | 19 | 3 | | 30 | 8 | | | |
| | | | | | | | | | | |
| Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | Ej. n° | CI ₅₀ (nM) | | CI ₅₀ (nM) | CI ₅₀ (nM) |
| 33 | 30 | | 44 | 3 | | 54 | 3 | | 63 | 8 |
| 34 | 10 | | 45 | 5 | | 55 | 6 | | 64 | 6 |
| 36 | 8 | | 46 | 8 | | 56 | 2 | | 65 | 8 |
| 37 | 4 | | 47 | 2 | | 57 | 4 | | 66 | 2 |
| 38 | 5 | | 48 | 6 | | 58 | 2 | | 67 | 2 |
| 39 | 8 | | 49 | 2 | | 59 | 10 | | 70 | 18 |
| 40 | 14 | | 50 | 2 | | 60 | 15 | | 71 | 20 |
| 41 | 5 | | 51 | 5 | | 61 | 66 | | | |
| 42 | 4 | | 52 | 2 | | 62 | 4 | | | |
| 43 | 2 | | 53 | 3 | | | | | | |

15

Ejemplo de ensayo 2

Actividad inhibidora del transporte de ácido úrico con células que expresan URAT 1

(1) Preparación de células que expresan de forma transitoria URAT 1 humana

[0116] El ADNc humano de longitud completa de URAT1 (Nº de acceso a NCBI NM_144585) se subclonó en el vector de expresión, pcDNA3.1 (Invitrogen). El vector de expresión URAT1 humano se transfirió en células COS7 (BANCO CELULAR RIKEN RCB0539) usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Las células COS7 se sembraron en placas de 24 pocillos revestidas de colágeno (Beckton Dickinson) a 3×10^5 células/pocillo y se cultivaron en medio de cultivo D-MEM (Invitrogen) que contenía suero de feto de ternera al 10% (Sanko Junyaku) durante 2 horas a 37°C en condiciones de CO₂ al 5%. Para 1 pocillo, se diluyeron 2 µl de Lipofectamine 2000 en 50 µl de OPTI-MEM (Invitrogen) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 7 minutos (lo que se denomina a partir de ahora en el presente documento como Lipo2000-OPTI). Para 1 pocillo, se diluyeron 0,8 µg de vector de expresión URAT1 humano en 50 µl de OPTI-MEM (Invitrogen) y se combinaron suavemente con el Lipo2000-OPTI. Tras reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos, la mezcla se añadió a las células COS7 a 100 µl/pocillo. Adicionalmente, las células COS7 se cultivaron durante 2 días a 37°C en condiciones de CO₂ al 5%, y se utilizaron para medir la actividad de inhibición de la recaptación.

(2) Preparación de los compuestos de ensayo

[0117] Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (sustancia pura de Wako) a una concentración 10 mM concentración y a continuación se diluyeron hasta una concentración dos veces superior a la prevista con tampón de pretratamiento (gluconato de sodio 125 mM, gluconato de potasio 4,8 mM, hidrogenofosfato de potasio 1,2 mM, sulfato de magnesio 1,2 mM, gluconato de calcio 1,3 mM, glucosa 5,6 mM, Hepes 25 mM, pH 7,4). El tampón de pretratamiento sin los compuestos de ensayo se utilizó como control. Además, se añadió un volumen igual de tampón de pretratamiento que contenía ácido úrico marcado con ¹⁴C (American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos de ensayo, y finalmente se preparó tampón de ensayo que incluía ácido úrico 20 mM.

(3) Procedimiento de medida

[0118] Todos los ensayos se realizaron en una placa caliente a 37°C. El tampón de pretratamiento y el tampón de ensayo se incubaron a 37°C y a continuación se utilizaron en los ensayos. El medio se retiró de las placas, y se añadieron 700 µl de tampón de pretratamiento, y las células se preincubaron durante 10 minutos. Tras repetir la misma etapa, se eliminó el tampón de pretratamiento, y se añadió tampón de ensayo a 400 µl/pocillo. La reacción de recaptación se llevó a cabo durante 5 minutos. Tras finalizar la reacción, el tampón de ensayo se eliminó con rapidez, y las células se lavaron dos veces con adición de tampón de pretratamiento enfriado en hielo a 1,2 µl/pocillo. A continuación, las células se lisaron por adición de hidróxido de sodio 0,2 mol/l a 300 µl/pocillo. Las disoluciones lisadas se transfirieron a Picoplate (PerkinElmer), y se añadió Microscinti 40 (PerkinElmer) a 600 µl/pocillo. Tras mezclar se contó la radioactividad en un contador de centelleo en medio líquido (PerkinElmer). La radioactividad de las células COS7 que no se transfirió al vector de expresión URAT1 también se contó en las mismas condiciones como control. Como resultado, se demostró que los compuestos de los Ejemplos 5, 8, 17, 18, 22, 40 y 55 tienen una actividad inhibitoria del 50% o superior a una concentración de 10 µM.

Ejemplo de ensayo 3

Efecto hipouricémico en suero

[0119] Se administraron los compuestos de ensayo a 1 mg/kg suspendidos en una disolución de metilcelulosa al 0,5% mediante administración a través de sonda nasogástrica oral a ratas IGS macho CD a las que se hizo ayunar durante la noche (5 semanas de edad, Charles River Japan). A las 2 h después de la administración, se extrajo sangre de la aorta abdominal bajo anestesia con éter, y el suero se separó de acuerdo con el procedimiento general. Se determinaron los valores de ácido úrico en suero mediante el uso del kit de medida del ácido del ácido úrico (Test C del ácido úrico de Wako: Wako pure chemical), y se calculó el porcentaje de disminución del ácido úrico de acuerdo con la fórmula descrita a continuación. Como resultado, se mostró que los compuestos de los Ejemplos 2, 7, 10, 22, 23, 25, 37, 49, 50 y 58 tienen alrededor de un porcentaje del 60% de disminución en el ácido úrico.

Porcentaje de disminución en el ácido úrico (%) = (Valores de ácido úrico en suero en los animales del control – Valores de ácido úrico en suero en los animales a los que se administró los compuestos de ensayo) x 100/valores de ácido úrico en suero en los animales del control

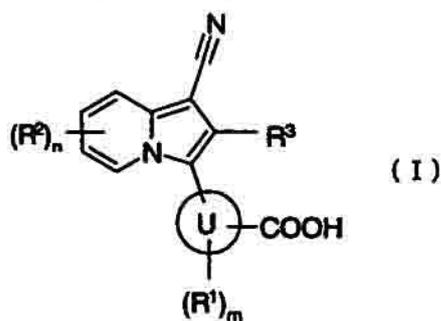
Aplicabilidad industrial

[0120] Los derivados de indolizina representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus profármacos, o sus sales farmacéuticamente aceptables ejercen una excelente actividad inhibidora de la xantina oxidasa, y por tanto, pueden ejercer una actividad inhibidora de la producción de ácido úrico y disminuir el nivel de ácido úrico en suero. Por tanto, la presente invención puede proporcionar un agente para la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia, el tofo gotoso, la artritis gotosa, el trastorno renal asociado con la hiperuricemia, cálculos urinarios o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de indolizina representado por la fórmula (I):
5

[Compuesto químico 1]



en la que

- 10 el anillo U representa arilo o heteroarilo;

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, nitro, amino o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor;

- 15 R² representa cualquiera de los siguientes (1) a (7)

(1) un átomo de halógeno

(2) un grupo hidroxilo;

20

(3) amino;

(4) carbamoilo;

- 25 (5) ciano;

(6) carboxi;

- (7) alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di) alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, acilamino C₂₋₇, mono(di) alquilcarbamoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, mono(di) alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, cicloalqueno C₅₋₈, heterocicloalqueno de 5 a 8 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilamino C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alquilamino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo, arilamino, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, aril alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo o heteroarilcarbonilamino
35 cualquiera de los cuales puede tener cualquier grupo seleccionado del grupo sustituyente α;

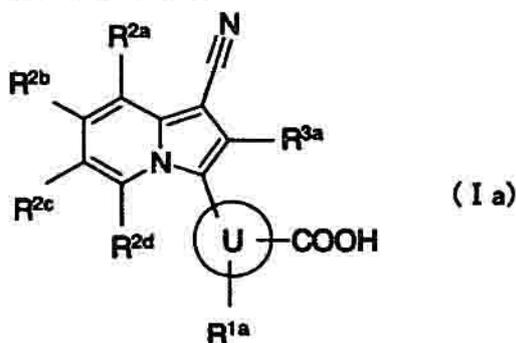
- m representa un número entero entre 0 y 2, y cuando m es 2, estos R¹ son opcionalmente diferentes entre sí; n representa un número entero entre 0 y 3, y cuando n es 2 o 3, estos R² son opcionalmente diferentes entre sí; y cuando dos R² unidos a los átomos adyacentes en el anillo de indolizina existen y representan de forma
40 independiente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, que se puede sustituir por un átomo de flúor y alcoxi C₁, que se puede sustituir por un átomo de flúor, estos dos R² forman opcionalmente un anillo de 5 a 8 miembros junto con los átomos de unión en el anillo de indolizina;

- R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor; y el grupo sustituyente α consiste en
45 un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y mono(di) alquilamino C₁₋₆, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

“profármaco” significa un compuesto en el que uno o más grupos carboxi de un compuesto representado por la fórmula general anterior (I) está sustituido por un grupo formador de un profármaco, en el que el grupo formador de un profármaco se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquilenos C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OCOO-alquilenos C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈-OCOO-alquilenos C₁₋₆, mono(di) hidroxialquil C₁₋₆-OCOO-alquilenos C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, mono(di) alquilamino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros, y alquil C₁₋₆-OCO-aminoalquilenos C₁₋₆.

2. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 1, representado por la fórmula (Ia):

[Compuesto químico 2]



10

en la que

el anillo U representa arilo o heteroarilo;

15

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, amino, metilo o trifluorometilo;

R^{2a} y R^{2b} representan de forma independiente cualquiera de los siguientes (a1) a (a4):

20 (a1) un átomo de hidrógeno;

(a2) un átomo de halógeno;

(a3) un grupo hidroxilo;

25

(a4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(di) alquilamino C₁₋₆, acilo C₂₋₇, alquiltio C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener algún grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α;

30 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₆ que puede tener cualquier grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α o alcoxi C₁₋₆ que puede tener cualquier grupo seleccionado entre el grupo sustituyente α; o cuando R^{2a} y R^{2b}, o R^{2b} y R^{2c} representan de forma independiente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor y alcoxi C₁₋₆, que puede estar sustituido por un átomo de flúor, forman opcionalmente un anillo de 5 a 8 miembros
35 junto con los átomos en el anillo de indolizina;

R^{2d} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^{3a} representa un átomo o un átomo de flúor; y

40

el grupo sustituyente α tiene el mismo significado que se ha descrito en la reivindicación 1 o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

en el que “profármaco” significa un compuesto en el que uno o más grupos carboxi de un compuesto representado
45 por la fórmula general anterior (Ia) está sustituido por un grupo formador de un profármaco, en el que el grupo

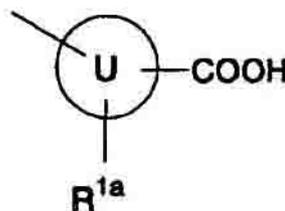
formador de un profármaco se selecciona entre constituido por alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquileo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OCOO-alquileo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈-OCOO-alquileo C₁₋₆, mono(di) hidroxialquil C₁₋₆-OCOO-alquileo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, mono(di) alquilamino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros, y alquil C₁₋₆-OCO-aminoalquileo C₁₋₆.

5

3. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 2, en el que el anillo U representa un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de tiofeno o un anillo de tiazol, o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable

10 4. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 2, en el que el grupo representado por la fórmula:

[Compuesto químico 3]



15 es un grupo representado por la fórmula:

[Compuesto químico 4]



20 y R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 3 o 4, en el que R^{2a} y R^{2b} representan cualquiera de los siguientes (b1) a (b4):

25 (b1) un átomo de hidrógeno;

(b2) un átomo de halógeno;

(b3) un grupo hidroxilo;

30

(b4) alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, mono(d) alquilamino C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆ cada uno de los cuales puede estar sustituido por un átomo de flúor; y

35 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor o alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido por un átomo de flúor, o uno de sus

profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

6. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que R^{2d} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

7. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ o R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 8. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 6 o 7, en el que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, o trifluorometoxi;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi; opcionalmente

20 en el que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, monofluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo, o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

25 9. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno, o uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el que R^{1a} representa un grupo hidroxilo, o uno de sus profármacos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11. Un derivado de indolizina tal como se reivindica en la reivindicación 8, que se selecciona entre el grupo que consiste en

- 35 Ácido 4-(1-cianoindolizina-3-il) benzoico
 Ácido 4-(1-ciano-7-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(8-cloro-1-cianoindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-metilindolizina-3-il) benzoico,
 40 Ácido 4-(1-ciano-6, 8-dimetilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-fluoro-7-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-fluoro-7-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-etilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-etilindolizina-3-il) benzoico,
 45 Ácido 4-(1-ciano-8-fluoroindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-fluoroindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-trifluorometilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-cianoindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 50 Ácido 4-(1-ciano-8-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6, 8-dimetilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-fluoro-7-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-fluoro-7-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 55 Ácido 4-(1-ciano-8-etilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-fluoroindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-fluoroindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-trifluorometilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-fluorometilindolizina-3-il) benzoico,

- Ácido 4-(6-cloro-1-ciano-7-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(8-cloro-1-ciano-7-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7, 8-dimetilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(7-cloro-1-ciano-8-metilindolizina-3-il) benzoico,
 5 Ácido 4-(1-ciano-6, 8-difluoroindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-8-metoxiindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-metoxiindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-metoxi-6-metilindolizina-3-il) benzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6-fluoro-7-trifluorometilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 10 Ácido 4-(6-cloro-1-ciano-7-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(8-cloro-1-ciano-7-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7, 8-dimetilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(7-cloro-1-ciano-8-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-6, 8-difluoroindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 15 Ácido 4-(1-ciano-7-metoxiindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico,
 Ácido 4-(1-ciano-7-metoxi-6-metilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico, y
 Ácido 4-(1-ciano-7-fluorometilindolizina-3-il)-2-hidroxibenzoico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
12. Un derivado de indolizina o un profármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptable tal como
 20 se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es un inhibidor de la xantina oxidasa.
13. Una composición farmacéutica que comprende como un principio activo un derivado de indolizina o un
 profármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptable tal como se reivindica en una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 11
 25
14. Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 13, para uso en la
 prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en hiperuricemia, tofo
 gotoso, artritis gotosa, trastorno renal asociado con hiperuricemia y cálculos urinarios opcionalmente
 para uso en la prevención o el tratamiento de la hiperuricemia, opcionalmente
 30 para uso en la disminución del nivel de ácido úrico en suero.
15. Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 13, que es un inhibidor de la
 producción de ácido úrico.