

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 550**

51 Int. Cl.:

A61K 31/403	(2006.01)	A61K 47/20	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 47/22	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01)	A61K 47/34	(2007.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 35/04	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2011 PCT/JP2011/068735**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12023597**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11818237 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2606886**

54 Título: **Composición que comprende un compuesto tetracíclico**

30 Prioridad:

20.08.2010 JP 2010185385

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

26.06.2020

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**FURUMOTO KENTARO;
SHIRAKI KOJI y
HIRAYAMA TOMOAKI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 769 550 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

Composición que comprende un compuesto tetracíclico

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a una composición de un compuesto tetracíclico que tiene una actividad inhibidora de ALK y, en particular, a una composición para administración oral.

10 [Antecedentes de la técnica]

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es una de las tirosina cinasas tipo receptor que pertenece a una familia de receptores de insulina (documentos no de patente n.º 1 y 2). Se informa que la alteración genética de ALK provoca la producción de cinasa anormal condensada con otro gen.

15 Los ejemplos de los trastornos acompañados de anomalía ALK incluyen cáncer y cáncer metastásico (documento no de patente 1 y documento de patente 1), depresión y trastorno de la función cognitiva (documento no de patente 2). Por lo tanto, un inhibidor de ALK proporcionará productos farmacéuticos que son eficaces para el tratamiento y prevención de los trastornos.

20 Se requiere que dichos productos farmacéuticos se desarrollen en la forma de formulación administrable por vía oral. Sin embargo, la oportunidad de desarrollar una formulación administrable por vía oral depende del nivel de biodisponibilidad de un compuesto farmacéutico. Como un factor que afecta a la biodisponibilidad, se puede considerar la solubilidad en agua de un compuesto farmacéutico. En general, cuando se administra por vía oral un compuesto que es poco soluble en agua o es insoluble en agua, este muestra biodisponibilidad deficiente. Mejorar una absorbabilidad oral aumentando la biodisponibilidad de un ingrediente activo también es importante en términos de obtener una demostración estable del efecto farmacéutico del ingrediente activo. El documento de patente 2 divulga una composición que comprende un ingrediente poco soluble en agua tal como esteroides, lauril sulfato de sodio y un polímero orgánico para mejorar la solubilidad y la absorbabilidad por vía oral de un ingrediente poco soluble en agua, que se obtiene por granulación en húmedo en presencia de agua.

25 Hasta ahora, por ejemplo, se han informado compuestos tricíclicos (documento de patente 2) o similares como sustancia inhibidora de ALK.

30 Sin embargo, los compuestos tetracíclicos que están representados por la fórmula (I) siguiente o sus sales no se han descrito en ningún documento.

Mientras tanto, se conocen derivados de elipticina como compuestos tetracíclicos (documento no de patente 3).

40 Aunque los compuestos tetracíclicos usados en la presente invención tienen una actividad inhibidora de ALK excelente, debido a su pobre solubilidad en agua o su propiedad de insolubilidad en agua, han sido necesarios más estudios para desarrollarlos en la forma de formulación administrable por vía oral.

45 El documento de patente 3 se refiere a compuestos de fórmula (I) que se informa que son eficaces frente a enfermedades acompañadas por anomalía de ALK.

El documento no de patente 4 se refiere a la adición inter e intramolecular de aniones easter a sales de nicotina como un enfoque a derivados de nauclefina y elipticina.

50 [Lista de documentos]**[Documento de patente]**

55 [Documento de patente 1] JP2009100783 (A)
[Documento de patente 2] Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (JP-A) n.º 2008-280352
[Documento de patente 3] WO 2010/14 36 64 A1 (técnica anterior de acuerdo con el art. 54(3) EPC)

[Documento no de patente]

60 [Documento no de patente 1] Nature, vol. 448, páginas 561-566, 2007
[Documento no de patente 2] Neuropsychopharmacology, vol. 33, páginas 685-700, 2008
[Documento no de patente 3] Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents, vol. 4, cuestión n.º 2, páginas 149-172, 2004
[Documento no de patente 4] Tetrahedron, vol. 39, cuestión 22, páginas 3673-3681, 1983

65 [Sumario de la presente invención]

[Problemas a resolver por la presente invención]

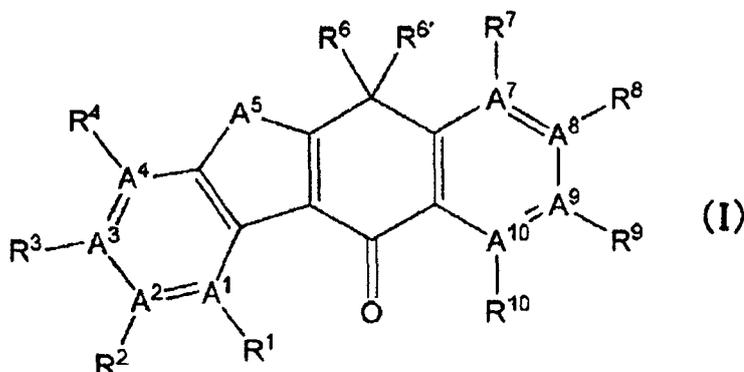
Los inventores de la presente invención estudiaron de manera extensa para resolver los problemas descritos anteriormente y, como resultado, encontraron de manera inesperada que, al permitir a un adyuvante de disolución coexistir con una sustancia poco soluble en agua o insoluble, representada por la fórmula (I), la solubilidad de la sustancia se puede mejorar de manera significativa. Los inventores llevaron a cabo más estudios basándose en estos descubrimientos y completaron la presente invención en consecuencia.

[Medios para resolver los problemas]

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes:

[Artículo 1]

Una composición que comprende una sustancia representada por la fórmula (I), un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo que se selecciona entre un grupo que consiste en monoalquil sulfato, trioleato de sorbitán, polioxietilén (105) polioxipropilén (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietilén hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauroilsarcosina de sodio, dodecibencen sulfonato de sodio y una mezcla de los mismos;



[en donde,

A¹, A², A³, A⁴, A⁷, A⁸, A⁹ y A¹⁰ representan todos C o, uno cualquiera de A², A³, A⁴, A⁷, A⁸ y A⁹ representa N (con la condición de que, cuando este representa N, no existe grupo sustituyente para el mismo) y los restantes representan C; A⁵ se selecciona entre NR⁵, O y S;

cada uno de R¹ y R¹⁰ representa independientemente [1] un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, [3] un átomo de halógeno o [4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₈,
- (3) un grupo alquenoilo C₂₋₈,
- (4) un grupo alquinilo C₂₋₈,
- (5) un grupo ciano,
- (6) un átomo de halógeno,
- (7) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m2}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₈, m2: 0~2 y
- (8) un grupo nitro;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más átomos de halógeno, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₀,
- (4) un grupo ciano,
- (5) un grupo alcanilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
- (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3a}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{3A}, R^{3A}: [1] un grupo arilo C₆₋₁₀, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o [4] un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀,

- m3a: 0~2,
 (7) un grupo hidroxycarbonilo,
 (8) un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos hidroxilo o [2] uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 5 (9) un átomo de halógeno,
 (10) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3b}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀, m3b: 0~2,
 (11) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos arilo C₆₋₁₀ o [2] uno o más grupos ariloxi C₆₋₁₀,
 10 (12) un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno,
 (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3c}-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3c: 0~2,
 15 (14) un grupo nitro,
 (15) un grupo hidroxilo,
 (16) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{3B},
 R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3d}-amino o [5] un átomo de halógeno,
 m3d: 0~2,
 20 (17) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 (19) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3e}-aminocarboniloxi que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀
 m3e: 0~2,
 25 (20) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno,
 (21) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (22) un grupo alquiltio C₁₋₈,
 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 (24) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que pueden estar sustituidos por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 30 (25) un grupo alcoxicarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 (26) un grupo ariloxicarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que pueden estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno,
 (27) un grupo arilo C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más R^{3C}, R^{3C}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,
 35 (28) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi y
 (29) un grupo arilo C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alquilo C₁₋₈ y [2] un grupo alcoxi C₁₋₈;
 40

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 50 (6) un grupo ciano,
 (7) un grupo aminocarbonilo,
 (8) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4a}-aminocarbonilo,
 m4a: 1~2,
 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
 (10) un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 55 (11) un átomo de halógeno,
 (12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4b}-amino,
 m4b: 0~2,
 (13) un grupo hidroxilo y
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo;
 60

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 65 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{5A},
 R^{5A}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un grupo C₁₋₈ alcoxicarbonilo, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈, [5] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m5}-amino, [6] un grupo arilo C₆₋₁₀ o [7] un grupo alquiltio C₁₋₈,

- m5: 0~2,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y
 (6) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;

5

cada uno de R⁶ y R^{6'} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (2) un grupo alqueno C₂₋₈ y
 (3) un grupo alquino C₂₋₈ o
 R⁶ y R^{6'} se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar:
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o
 (5) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquil
 C₁₋₈ arilsulfonilo C₆₋₁₀ que pueden estar sustituidos por uno o más grupos alquilo C₁₋₈;

10

15

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{7A},
 R^{7A}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m7a}-amino, [2] un hidroxilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros
 que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 m7a: 0~2,
 (4) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 (5) un grupo nitro y
 (6) un grupo hidroxilo;

20

25

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8A},
 R^{8A}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más
 R^{8A1},
 [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8a}- amino que puede estar sustituido por un átomo de halógeno o [3] un grupo
 hidroxilo, m8a: 0~2,
 R^{8A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8b}-
 aminosulfonilo, [4] un grupo oxo, [5] un alcoxycarbonilo C₁₋₈ o [6] un alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈)
 aminosulfonilo,

30

35

40

- m8b: 0~2,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8B},
 R^{8B}:

45

- <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8B1},
 <2> un grupo alqueno C₂₋₈,
 <3> un grupo alquino C₂₋₈,
 <4> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos ciano o [2] uno o
 más grupos alquilo C₁₋₈,
 <5> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8B2},
 <6> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados
 entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C₁₋₈ y [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <7> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 <8> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <9> un grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 14 miembros,
 <10> un grupo oxo,
 <11> un grupo ciano,
 <12> un grupo alcanofilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8B3},
 <13> un grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₈,
 <14> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8c}-aminosulfonilo,
 <15> un grupo alquilsulfonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino,
 <16> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8d}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8B4},
 <17> un grupo hidroxilo,
 <18> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8e}-aminocarbonilo o <19> un grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino

50

55

60

65

m8c: 0~2
 m8d: 0~2
 m8e: 0~2

5 R^{8B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo hidroxilo o [3] uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 R^{8B2}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo alquilo C₁₋₈, [3] un grupo oxo, [4] un grupo hidroxilo o [5]
 un átomo de deuterio,
 R^{8B3}: un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8f}-amino,
 m8f: 0~2,
 10 R^{8B4}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [2] un grupo hidroxilo,

(5) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por un grupo alquilo C₁₋₈,
 (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8g}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{8C},
 m8g: 0~2,

15 R^{8C}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8h}-amino que puede estar sustituido por uno o más
 grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en <1> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8i}-
 aminosulfonilo, <2> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, <3> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ y <4> un grupo
 20 alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈) aminosulfonilo, [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [4] un grupo alcoxi C₁₋₈ que
 puede estar sustituido por un grupo hidroxilo,
 m8h: 0~2,
 m8i: 0~2,

(7) un grupo heterocicloalquilo (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido
 por uno o más grupos oxo,
 (8) un heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido
 25 por uno o más R^{8D},

R^{8D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, [3] un
 grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [4] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,

30 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
 (10) un grupo alcoxi C₀₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos
 hidroxilo,
 (11) un átomo de halógeno,
 35 (12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8j}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8H}, m8j: 0~2,
 R^{8H}: [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (13) un grupo hidroxilo,
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8E},
 R^{8E}:

40 <1> un grupo hidroxilo,
 <2> átomo de halógeno,
 <3> un grupo hidroxycarbonilo,
 <4> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 45 <5> un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar
 sustituido por uno o más R^{8E1},
 <6> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k1}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8E2}, m8k1: 0~2,
 <7> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8E3},
 <8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 50 <9> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k2}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{8E6}, m8k2:
 0~2, <10> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8E7},
 <11> un grupo alquiltio C₁₋₈,
 <12> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <13> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

R^{8E1}:

60 <1> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 <2> un grupo alcanoílo C₁₋₈,
 <3> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k3}-aminosulfonilo,
 m8k3: 0~2 o
 <5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R^{8E2}:

65

- 5
10
15
- <1> un grupo hidroxilo,
 - <2> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 - <3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
 - <4> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k4}-amino y [2] uno o más átomos de halógeno, m8k4: 0~2,
 - <5> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k5}-aminocarbonilo, m8k5: 0~2,
 - <6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 - <7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 - <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k6}-aminosulfonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxycarbonilo C₁₋₈, m8k6: 0~2 o

R^{8E3}:

- 20
25
30
35
- <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 - <2> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 - <3> un grupo hidroxilo,
 - <4> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 - <5> un grupo alcoxi C₁₋₈,
 - <6> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 - <7> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 - <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k8}-aminocarbonilo m8k8: 0~2,
 - <9> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
 - <10> un grupo oxo o
 - <11> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcanóilo C₁₋₈, [2] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈ y [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

R^{8E6}:

- 40
45
- <1> un grupo alquencarboniloxi C₂₋₈,
 - <2> un grupo hidroxilo,
 - <3> un grupo ciano,
 - <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k9}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo m8k9: 0~2,
 - <5> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
 - <6> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 - <7> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ o <8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,

R^{8E7}:

- 50
- <1> un grupo hidroxilo o
 - <2> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,

(15) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8F},
R^{8F}:

- 55
60
65
- <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8F1},
 - <2> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 - <3> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 - <4> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 - <5> un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,
 - <6> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8F2},
 - <7> un grupo C₁₋₈ alquil sulfonilo,
 - <8> un grupo hidroxilo o
 - <9> un grupo arilo C₆₋₁₀,

R^{8F1}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈ o [3] un átomo de halógeno,

R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈ o [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

- (16) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 (17) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m811}-aminosulfonilo, m811: 0~2,
 (19) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m812}-amino, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos hidroxicarbonilo, m812: 0~2,
 (20) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8G},
 R^{8G}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo hidroxilo o [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m813}-amino, m813: 0~2,
 (21) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 (22) un grupo alquenoilo C₂₋₈ y
 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9A},
 R^{9A}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcóxi C₁₋₈ o [5] un grupo hidroxicarbonilo,
 R^{9A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (3) un grupo alquenoilo C₂₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9B},
 R^{9B}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9a}-amino, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9B1},
 R^{9B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, m9a: 0~2,
 (4) un grupo alquinoilo C₂₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9C},
 R^{9C}: [1] un grupo alcóxi C₁₋₈, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9b}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9C1}, [4] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [5] un grupo hidroxilo, [6] un grupo hidroxicarbonilo o [7] un grupo alquiloalcóxicarbonilo C₁₋₈, m9b: 0~2,
 R^{9C1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [3] un grupo oxo,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9D},
 R^{9D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [5] un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈,
 (7) un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más R^{9E},
 R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxicarbonilo o [4] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo o [5] un grupo alcóxi C₁₋₈,
 (8) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 (9) un grupo ciano,
 (10) un grupo alcanoilo C₁₋₈,
 (11) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 (12) un átomo de halógeno,
 (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9c}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{9F}, m9c: 0~2,
 (14) un grupo alquil C₁₋₈ carbonil(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m9d}-amino, m9d: 0~2,
 (15) un grupo alquilsulfonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino,
 (16) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9e}-aminosulfonil(alquil C₀₋₈)amino,

m9e: 0~2,
 (17) un grupo nitro,
 (18) un grupo hidroxilo,
 (19) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9G},

R^{9G}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxycarbonilo, [3] un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9g1}-amino, [5] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9G1}, [6] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o [7] un grupo heterocicloalquioxo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo

C₁₋₈,
 m9g1: 0~2,
 R^{9G1}: [1] un grupo alcoxi C₁₋₈ o [2] un grupo hidroxycarbonilo,

(20) un grupo heterocicloalquioxo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [2] uno o más grupos alcoxycarbonilo C₁₋₈,

(21) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,

(22) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m9f}-amino,
 m9f: 0~2,

(23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m9g}-amino,
 m9g: 0~2,

(24) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9h}-aminosulfonilo,
 m9h: 0~2,

(25) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ y

(26) un grupo hidroxycarbonilo].

[Artículo 2]

La composición de acuerdo con el artículo 1, en donde el tensioactivo se selecciona entre un grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio, octadecil sulfato de sodio y una mezcla de los mismos.

[Artículo 3]

La composición de acuerdo con el artículo 1 o 2, en donde dicha composición comprende además un polímero orgánico.

[Artículo 4]

La composición de acuerdo con el artículo 3, en donde dicho polímero orgánico se selecciona entre un grupo que consiste en una resina sintética, un polímero soluble en agua, un polímero gastrosoluble, un polímero enterosoluble y una mezcla de los mismos.

[Artículo 5]

La composición de acuerdo con el artículo 3, en donde dicho polímero orgánico es una resina sintética.

[Artículo 6]

La composición de acuerdo con el artículo 4, en donde el polímero soluble en agua es hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, caseinato de sodio, un polímero de carboxivinilo, agar en polvo, goma guar, copovidona, hidroxietilmetil celulosa o alcohol polivinílico, el polímero gastrosoluble es copolímero de amino alquilmacrilato E o dietilaminoacetato de polivinilacetato y el polímero enterosoluble es copolímero de ácido metacrílico LD, goma laca purificada, carboximetiletil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico S, caseína o zeína.

[Artículo 7]

La composición de acuerdo con el artículo 4, en donde el polímero orgánico se selecciona entre un grupo que consiste en caseína, caseinato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, carboximetiletil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero S de ácido metacrílico y una mezcla de los mismos.

[Artículo 8]

La composición de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde dicha composición comprende además uno o más aditivos que se seleccionan entre el siguiente grupo de aditivos A:

aditivo A: ácido cítrico, ácido fumárico, ácido DL-málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, deshidroacetato de sodio, estearil fumarato de sodio, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, leche desnatada en polvo, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, sulfato de aluminio, fosfato cálcico monobásico o acetil triptófano.

[Artículo 9]

La composición de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 8, en donde dicha solubilidad en agua de la sustancia es menor de 100 µg/ ml a 25 °C.

5 [Artículo 10]

La composición de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 8, en donde A¹ a A⁴, A⁶ y A⁷ son un átomo de carbono, A⁵ es NH, R³ es ciano, R⁶ y R^{6'} son ambos metilo para la sustancia.

10 [Artículo 11]

La composición de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 8, en donde dicha sustancia se selecciona entre

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

15

6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

20

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

25

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

30

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

35

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

40

8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
8-(2-*terc*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

45

9-etinil-8-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y
6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y

50

9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

55

[Artículo 12]
Una composición que comprende 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo o una de sus sales, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un ayudante de disolución, en donde dicho ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, estearil fumarato de sodio, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, ácido adípico, copolímero de amino alquilmacrilato E, éster de alginato de propilenglicol, caseína, caseinato de sodio, un polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa, agar en polvo, goma guar, ácido succínico, copolividona, acetato ftalato de celulosa, ácido tartárico, dioctilsulfosuccinato de sodio, zeína, leche desnatada en polvo, trioleato de sorbitán, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, poli(4-estiren sulfonato de sodio), dietilaminoacetato de polivinilacetal, alcohol polivinílico, ácido maleico, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, ácido fosfórico, fosfato de calcio monobásico, dodecibencen sulfonato de sodio, un copolímero de vinil pirrolidona acetato de vinilo, lauroilsarcosina de sodio, acetil triptófano, metil sulfato de sodio, etil sulfato de sodio, butil sulfato de sodio, octil sulfato de sodio, decil sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio.

60

[Artículo 13]
La composición de acuerdo con el artículo 12, en donde dicho ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, ácido adípico, éster de alginato de propilenglicol, caseína, caseinato de sodio, carboximetilcelulosa, ácido succínico, copolividona, dioctilsulfosuccinato de sodio, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, aceite de

65

ricino polioxil 35, poliestiren sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, alcohol polivinílico, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, dodecibencen sulfonato de sodio, un copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo, acetil triptófano, decil sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio.

5

[Artículo 14]

La composición de acuerdo con el artículo 12, en donde el ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, ácido L-aspártico, ácido adípico, éster de alginato de propilenglicol, caseinato de sodio, carboximetiletil celulosa, ácido succínico, copolividona, dioctilsulfosuccinato de sodio, ácido láctico, lactato de aluminio, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, poliestiren sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, un copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo y decil sulfato de sodio.

10

15

[Artículo 15]

La composición de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 12 a 14, en donde la composición comprende además un polímero orgánico, en donde dicho polímero orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, agar en polvo, goma guar, zeína, hidroxietilmetil celulosa, un polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, una resina de acetato de vinilo, poliestiren sulfonato de sodio, caseína, caseinato de sodio, copolividona, copolímero de amino alquilmetacrilato E, dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, goma laca purificada, carboximetiletil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa y una mezcla de los mismos.

20

25

[Artículo 16]

Una formulación administrable por vía oral que comprende la composición descrita en uno cualquiera de los artículos 1 a 15.

30 [Efecto de la invención]

La composición de la presente invención mejora la solubilidad, absorbabilidad oral y/o absorbabilidad en sangre de los compuestos tetracíclicos que tienen una actividad inhibitoria de ALK, poco solubles en agua o insolubles en agua, que son útiles como agente profiláctico y/o terapéutico para cáncer, depresión y trastorno de la función cognitiva.

35

[Breve descripción de los dibujos]

[FIG. 1] Es un gráfico para comparar el efecto de la cantidad añadida de lauril sulfato de sodio en la solubilidad del compuesto F6-20.

40

[FIG. 2] Es un gráfico para ilustrar el efecto de distintos polímeros de celulosa en la solubilidad la sal clorhidrato del compuesto F6-20.

[FIG. 3] Es un gráfico para ilustrar el efecto de la cantidad añadida de hidroxipropil celulosa en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-20.

45

[FIG. 4] Es un gráfico para ilustrar la solubilidad de la sal de clorhidrato del compuesto F6-20 cuando se mezcla con lauril sulfato de sodio e hidroxipropil celulosa.

[FIG. 5] Es un gráfico para comparar el efecto del método de fabricación en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-20.

50

[FIG. 6] Es un gráfico para ilustrar el efecto de la cantidad añadida de lauril sulfato de sodio en la solubilidad de la sal mesilato del compuesto F6-20.

[FIG. 7] Es un gráfico para ilustrar la solubilidad de la sal de mesilato del compuesto F6-20 cuando se mezcla con lauril sulfato de sodio e hidroxipropil celulosa.

[FIG. 8] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad de cristal de sal clorhidrato del compuesto B4-8.

55

[FIG. 9] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto B4-8.

[FIG. 10] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal sulfato del compuesto B4-8.

60

[FIG. 11] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal L-tartrato del compuesto B4-8.

[FIG. 12] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal fosfato del compuesto B4-8.

[FIG. 13] Es un gráfico para ilustrar el efecto de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-4.

65

[FIG. 14] Es un gráfico para ilustrar el efecto de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-4.

[FIG. 15] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-17.

[FIG. 16] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-17.

5 [FIG. 17] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-17.

[FIG. 18] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal maleato del compuesto F6-17.

10 [FIG. 19] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal L-tartrato del compuesto F6-17.

[FIG. 20] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal citrato del compuesto F6-17.

[FIG. 21] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal malato del compuesto F6-17.

15 [FIG. 22] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-46.

[FIG. 23] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F5-46.

20 [FIG. 24] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-51.

[FIG. 25] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F5-51.

[FIG. 26] Es un gráfico para ilustrar el efecto de SLS, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20.

25 [FIG. 27] Es un gráfico para ilustrar el efecto de una combinación de SLS y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20.

[FIG. 28] Es un gráfico para ilustrar el efecto de una combinación de SLS y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20.

30 [FIG. 29] Es un gráfico para ilustrar el efecto de una combinación de SLS, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20.

[FIG. 30] Es un gráfico para ilustrar el efecto de la cantidad de SLS en la solubilidad de la formulación del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 que contiene polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio).

35 **[Modo de llevar a cabo la invención]**

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa uno o más cargas/diluyentes, sólidos o líquidos o sustancias de encapsulación que son adecuados para administración a un mamífero. El término "aceptable", tal como se usa en este documento, significa que los ingredientes de la composición son capaces de mezclarse con el compuesto objeto y entre sí, de un modo tal que no exista interacción que pueda reducir de manera sustancial la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso habituales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben, por supuesto, ser de una pureza suficientemente alta y de una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración preferentemente a un animal, más preferentemente a un mamífero que está siendo tratado.

El "ayudante de disolución" usado en la presente invención incluye un tensioactivo, un polímero orgánico y un agente de ajuste de pH, etc. y son ejemplos específicos de los mismos las sustancias proporcionadas en la tabla 2 siguiente. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen caseína, caseinato de sodio, leche desnatada en polvo, lauril sulfato de sodio (a continuación en el presente documento también denominado SLS), dioctilsulfosuccinato de sodio, trioleato de sorbitán, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, lauroilsarcosina de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio, octadecil sulfato de sodio, metil sulfato de sodio, etil sulfato de sodio, butil sulfato de sodio, octil sulfato de sodio, decil sulfato de sodio y dodecilbenzeno sulfonato de sodio.

De acuerdo con la presente invención, el ayudante de disolución se puede usar en combinación de dos o más tipos que están mezclados en una proporción adecuada.

Se prefiere en particular un tensioactivo.

En la presente invención, cuando se usan dos o más ayudantes de disolución en forma de combinación, los ejemplos preferidos de la combinación de ayudantes de disolución incluyen una combinación de lauril sulfato de sodio y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y una combinación de lauril sulfato de sodio y poliestiren sulfonato de sodio. Los ejemplos más preferidos incluyen una combinación de lauril sulfato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol.

Los ejemplos de poliestiren sulfonato de sodio incluyen el número de registro CAS (Chemical Abstract) 9080-79-9

(una resina de intercambio catiónica en donde un grupo ácido sulfónico unido a un copolímero de estireno y el divinil benceno está presente en forma de sodio, tal como se define en Pharmacopoeia of Japan, edición 15ª revisada) y poli(4-estireno sulfonato de sodio) [número de registro CAS 25704-18-1, un homopolímero obtenido mediante polimerización de 4-etenilbenceno sulfonato de sodio] y se prefiere el poli(4-estireno sulfonato de sodio).

5 El término "tensioactivo" indica una sustancia que tiene tanto un grupo hidrófilo como un grupo hidrófobo en una molécula. El tensioactivo incluye un tensioactivo iónico y un tensioactivo no iónico.

10 El tensioactivo iónico significa un tensioactivo iónico que se disocia para dar un ion (es decir, un átomo o un grupo atómico que tiene una carga) cuando se disuelve en agua. Dependiendo de la carga del ion generado, el tensioactivo iónico se puede clasificar a su vez en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico y un tensioactivo anfotérico. De acuerdo con la presente invención, se prefieren un tensioactivo no iónico y un tensioactivo aniónico.

15 Los ejemplos del tensioactivo no iónico incluyen tensioactivos del tipo éster de azúcar tales como éster de ácido graso de sorbitano (C₁₂₋₁₈), éster de ácido graso de sorbitano POE (C₁₂₋₁₈) y éster de ácido graso de sacarosa; de tipo éster de ácido graso tal como éster de ácido graso POE (C₁₂₋₁₈), éster de ácido de resina POE y diéster de ácido graso POE (C₁₂₋₁₈); de tipo alcohol tal como alquil éter POE (C₁₂₋₁₈); tensioactivo de tipo alquil fenol tal como fenil éter alquil POE (C₈₋₁₂), fenil éter dialquil POE (C₈₋₁₂) y condensado de formalina fenil éter alquil POE (C₈₋₁₂);
 20 tensioactivo de tipo polímero en bloque polioxietileno • polioxipropileno tal como polímero en bloque polioxietileno • polioxipropileno y éter de polímero en bloque polioxietileno • polioxipropileno alquilo (C₁₂₋₁₈); de tipo alquilamina tal como alquilamina POE (C₁₂₋₁₈) y amida de ácido graso POE (C₁₂₋₁₈); tensioactivo de tipo bisfenol tal como bisfenil éter de ácido graso POE; tensioactivo de tipo poli aromático tal como bencilfenil (o fenilfenil) éter POA y estirilfenil (o fenilfenil) éter POA; silicio POE de tipo éter y éster y tensioactivo basado en flúor y; tensioactivo de tipo aceite vegetal tal como aceite de ricino POE y aceite de ricino hidrogenado POE. Los ejemplos preferidos incluyen trioleato de sorbitano, polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietileno hidrogenado, polioxil 35 y aceite de ricino.

30 Los ejemplos de tensioactivo aniónico incluyen tensioactivo de tipo sulfato tal como sulfato de alquilo (C₁₂₋₁₈, Na, NH₄, alcanolamina), sulfato de alquil éter POE (C₁₂₋₁₈, Na, NH₄, alcanolamina), sulfato de alquilfenil éter POE (C₁₂₋₁₈, NH₄, alcanolamina, Ca), sulfato de bencil (o estiril) fenil (o fenilfenil) éter POE (Na, NH₄, alcanolamina), polioxietileno y polímero en bloque de polioxipropileno sulfato (Na, NH₄, alcanolamina); tensioactivo tipo sulfonato tal como sulfonato de parafina (alcano) (C₁₂₋₂₂, Na, Ca, alcanolamina), AOS (C₁₄₋₁₆, Na, alcanolamina), dialquilsulfosuccinato (C₈₋₁₂, Na, Ca, Mg), sulfonato de alquilbenceno (C₁₂, Na, Ca, Mg, NH₄, alquilamina, alcohol, amina, ciclohexilamina),
 35 sulfonato de mono o dialquil (C₃₋₆) naftaleno (Na, NH₄, alcanolamina, Ca, Mg), condensado de sulfonato de naftaleno • formalina (Na, NH₄), disulfonato de alquil (C₈₋₁₂) difenil éter (Na, NH₄), sulfonato de lignina (Na, Ca), sulfonato de alquil (C₈₋₁₂) fenil éter POE (Na) y semiéster de ácido sulfosuccínico de alquil (C₁₂₋₁₈) éter POE (Na); tensioactivo de tipo ácido carboxílico tal como sal de ácido graso (C₁₂₋₁₈, Na, K, NH₄, alcanolamina), sarcocinato de ácido N-metil-graso (C₁₂₋₁₈, Na) y sal ácida de resina (Na, K); y tensioactivo de tipo fosfato tal como fosfato de alquil (C₁₂₋₁₈) éter POE (Na, alcanolamina), fosfato de mono o dialquil (C₈₋₁₂) fenil éter POE (Na, alcanolamina), fosfato de fenil (o fenilfenil) éter bencil (o estiril)ado POE (Na, alcanolamina), polímero en bloque polioxietileno • polioxipropileno (Na, alcanolamina), fosfatidilcolina • fosfatidil etanolimina (lecitina) y fosfato de alquilo (C₈₋₁₂). Los ejemplos preferidos incluyen sulfato de monoalquilo. tal como lauril sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauroilsarcosina de sodio y dodecilbenceno sulfonato de sodio.
 45 sodio.

50 El polímero orgánico indica una sustancia que tiene un peso molecular de al menos 10.000 y la estructura principal compuesta principalmente por carbono. El polímero orgánico incluye una proteína derivada de un animal o una planta, polisacáridos, resina sintética y similares.

Los ejemplos específicos del polímero orgánico incluyen polisacáridos tales como hidroxipropil celulosa (a continuación en el presente documento, denominado HPC), hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, agar en polvo, goma guar, zeína e hidroxietilmetil celulosa, una resina sintética tal como un polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico o una resina de acetato de vinilo y poliestireno sulfonato de sodio y
 55 proteína de fósforo tal como caseína y caseinato de sodio.

Entre los polímeros orgánicos, aquellos que tienen una solubilidad en agua de 1 g/100 g o mayor, se denominan polímero soluble en agua. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, caseinato de sodio, un polímero de carboxivinilo, agar en
 60 polvo, goma guar, copolividona, hidroxietilmetil celulosa y alcohol polivinílico.

Entre los polímeros orgánicos, aquellos solubles en condiciones ácidas de pH 1,2 a 3,5, que es el pH del jugo gástrico, se denominan polímero gastrosoluble, mientras que los rápidamente solubles a pH entérico de 6 a 8 se denominan polímero enterosoluble. Los ejemplos de polímero gastrosoluble incluyen copolímero de amino alquilmetacrilato E y dietilaminoacetato de polivinilacetato y los ejemplos de polímero enterosoluble incluyen copolímero de ácido metacrílico LD (emulsión), copolímero de ácido metacrílico S, goma laca purificada,
 65

carboximetilcelulosa, acetato de celulosa (cellafato), acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, caseína y zeína.

5 El agente de ajuste de pH indica una sustancia que controla el pH de una solución con la adición de un agente ácido o un agente alcalino para mejorar la solubilidad de una sustancia poco soluble en agua. El agente de ajuste de pH se selecciona de manera apropiada de acuerdo con la propiedad de una sustancia para disolverse. Por ejemplo, en el caso de una sustancia básica poco soluble en agua, se añade un agente ácido para ajustar el pH para que sea ácido y para mejorar la solubilidad.

10 Los ejemplos de agente de ajuste de pH incluyen ácido adípico, ácido cítrico, citrato trisódico, ácido glucónico, gluconato de sodio, glucono delta-lactona, gluconato de potasio, ácido succínico, succinato monosódico, succinato disódico, acetato de sodio, ácido L-tartárico, L-tartrato de hidrógeno y potasio, L-tartrato de sodio, ácido DL-tartárico, DL-tartrato de hidrógeno y potasio, DL-tartrato de sodio, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico (anhidro), carbonato sódico, dióxido de carbono, ácido láctico, lactato de sodio, ácido acético glacial, pirofosfato disódico de dihidrógeno, ácido fumárico, fumarato monosódico, ácido DL-málico, DL-malato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de potasio monobásico, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de dipotasio e hidrogenofosfato de disodio.

20 Los ejemplos preferidos incluyen un agente ácido tal como ácido adípico, ácido cítrico, ácido glucónico, glucono delta-lactona, ácido succínico, ácido L-tartárico, ácido DL-tartárico, dióxido de carbono, ácido láctico, ácido acético glacial, ácido fumárico, ácido DL-málico y ácido fosfórico.

25 Se prefiere de manera particular que la formulación de la presente invención comprenda un adjuvante de disolución que se selecciona entre caseína, caseinato de sodio, leche desnatada en polvo, lauril sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio.

La expresión "formulación administrable por vía oral" indica una formulación que se puede administrar por vía oral. La administración oral significa que la formulación se ingiere para entrar en el tracto gastrointestinal y el ingrediente activo se absorbe principalmente en el tracto intestinal.

30 Los ejemplos específicos de formulación administrable por vía oral incluyen una formulación sólida tal como un comprimido, una cápsula, un líquido, polvo, un trocisco, una formulación masticable, gránulos, una formulación en gel, una formulación en película y una formulación en pulverización así como una formulación líquida. Los ejemplos de formulación líquida incluyen una suspensión, un líquido, un jarabe y un elixir. Estas formulaciones se pueden usar en forma de una carga para una cápsula blanda o dura y en forma de un vehículo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metil celulosa o un aceite adecuado y habitualmente se usan uno o más agentes emulsionante y/o agentes de suspensión. Además, la formulación líquida puede prepararse, por ejemplo, disolviendo una formulación farmacéutica en estado sólido, por ejemplo, una formulación farmacéutica empaquetada de manera individual, en agua, etc.

40 En la presente memoria descriptiva, la expresión "poco soluble en agua o insoluble en agua" indica que la solubilidad en agua es menor de 100 µg/ml, preferentemente menor de 10 µg/ml a 25 °C, por ejemplo. La solubilidad se puede determinar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica.

45 En la presente memoria descriptiva, la expresión "se mejora la solubilidad en agua" indica que la solubilidad en FaSSIF, que es el estado en ayunas simulado del fluido intestinal de un ser humano, se mejora. Específicamente, indica que la solubilidad aumenta de manera significativa ($p < 0,05$) cuando se realiza un T-test para un ejemplo comparativo. De manera análoga, la expresión "la solubilidad en agua aumenta de manera significativa" indica que la solubilidad se incrementa de manera significativa ($p < 0,01$) cuando se realiza una prueba de diferencia significativa. De manera análoga, la expresión "la solubilidad en agua aumenta de manera particularmente significativa" indica que la solubilidad aumenta de una manera significativa ($p < 0,001$) cuando se realiza una prueba de diferencia significativa.

55 En la presente memoria descriptiva, el término "ALK" indica "una tirosina cinasa de tipo receptor que significa cinasa de linfoma anaplásico y pertenece a una familia de receptores de insulina".

En la presente memoria descriptiva, la "sustancia" representada por la fórmula (I) o el nombre químico específico significa un compuesto representado por una cierta estructura, las sales o solvatos o profármacos del mismo.

60 En la presente memoria descriptiva, la expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es un grupo sustituyente para un anillo de carbono aromático, un heterociclo aromático y similares, el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. De acuerdo con la presente invención, cuando el átomo de halógeno es un grupo sustituyente para un grupo alquilo o un grupo que comprende el alquilo como al menos una parte del grupo (por ejemplo, alcoxi, alqueno, carbociclo insaturado, heterociclo insaturado y similares), el átomo de halógeno preferido incluye un átomo de flúor. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo heptafluoropropilo, un

grupo nonafluorobutilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo heptafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pentafluoropropionilo, un grupo heptafluorobutirilo y un grupo nonafluoropentanoilo.

- 5 El "grupo alquilo C₁₋₈" significa un grupo monovalente que se deriva eliminando uno cualquiera de los átomos de hidrógeno de un hidrocarburo alifático, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2,3-dimetil propilo, un grupo hexilo, un grupo 2,3-dimetil hexilo, un grupo 1,1-dimetil pentilo, un grupo heptilo y un grupo
10 octilo. Preferentemente, es un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₅, aún más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ y aún incluso más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃.

- El "grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa un grupo alquilo C₁₋₈ sin sustituir o un grupo alquilo C₁₋₈ del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alquilo está sustituido por un grupo sustituyente determinado.
15 Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- 20 El "grupo alqueno C₂₋₈" significa un grupo monovalente en donde al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP² adyacentes) está comprendido en un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alqueno C₂₋₈ incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo (incluyendo tanto cis como trans), un grupo 3-butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo. Preferentemente, es un grupo alqueno C₂₋₆, más
25 preferentemente un grupo alqueno C₂₋₅, aún más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₄ e incluso aún más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₃.

- El "grupo alqueno C₂₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alqueno C₂₋₈ sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o un grupo alqueno C₂₋₈ del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alqueno está
30 sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el átomo de carbono del enlace sencillo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico mediante un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alqueno C₂₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 3 grupos sustituyentes para un grupo alqueno C₂₋₆ y un grupo alqueno C₂₋₅ y de 1 a 2 grupos sustituyentes para un
35 grupo alqueno C₂₋₃.

- El "grupo alquino C₂₋₈" significa un grupo monovalente en el que al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP² adyacentes) está comprendido en un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del grupo alquino C₂₋₈ incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un
40 grupo propargilo y un grupo 3-butinilo. Preferentemente, es un grupo alquino C₂₋₆, más preferentemente un grupo alquino C₂₋₅, aún más preferentemente un grupo alquino C₂₋₄ e incluso aún más preferentemente un grupo alquino C₂₋₃.

- El "grupo alquino C₂₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alquino C₂₋₈ sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o un grupo alquino C₂₋₈ del que al menos uno átomo de hidrógeno en el grupo alquino está
45 sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el átomo de carbono del enlace sencillo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico mediante un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquino C₂₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 3 grupos sustituyentes para un grupo alquino C₂₋₆ y un grupo alquino C₂₋₅ y de 1 a 2 grupos sustituyentes para un
50 grupo alquino C₂₋₃.

- El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" significa un grupo hidrocarburo alifático en forma cíclica. Preferentemente, incluye un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Preferentemente, es un grupo
55 cicloalquilo C₃₋₆.

- El "grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo cicloalquilo C₃₋₈ sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o el grupo cicloalquilo C₃₋₈ en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un
60 determinado grupo sustituyente. Cuando hay dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado
65 que consta de 4 a 10 átomos constituyentes del anillo y comprende de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede ser un grupo heterocicloalquilo de tipo monocíclico, bicíclico o

espirocíclico. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo oxetanilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo pirrolidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidino, un grupo piperidinilo, un grupo piperazino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo tiomorfolino, un grupo imidazolidinilo, un grupo 1,3-dioxadinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 1,3-dioxadinilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, un grupo 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo y un grupo 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, más preferentemente, un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tal como se ha definido anteriormente o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un determinado grupo sustituyente. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo que puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por de 1 a 4 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 4 grupos sustituyentes para un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros y de 1 a 3 grupos sustituyentes para un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. Cuando el grupo sustituyente es un grupo oxo, dos grupos oxo se pueden unir al mismo átomo de azufre. Cuando se forma una sal de amonio cuaternario, dos grupos alquilo se pueden unir al átomo de nitrógeno.

El "grupo arilo C_{6-10} " significa un anillo hidrocarburo aromático, monovalente. Los ejemplos específicos del grupo arilo C_{6-10} incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.

El "grupo arilo C_{6-10} que puede estar sustituido" significa el grupo arilo C_{6-10} sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o un grupo arilo C_{6-10} del que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo arilo C_{6-10} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" significa un grupo cíclico aromático que comprende uno o más heteroátomos entre los 5 a 14 átomos constituyentes del anillo. El ciclo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado a un anillo benceno o un anillo heteroarilo monocíclico. Ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazinilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo cinnolinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo indolizínilo, un grupo imidazopiridilo y similares. Preferentemente, es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo heteroarilo está sustituido por un determinado grupo sustituyente. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 3 grupos sustituyentes o de 1 a 2 sustituyentes para un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

El "grupo alcanóilo C_{1-8} " significa un grupo alquil C_{1-8} -C(O)-, en donde el grupo alquilo C_{1-8} es como se ha definido anteriormente. Ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *terc*-butilcarbonilo y un grupo hexanoilo. Preferentemente, es un grupo alcanóilo C_{1-6} y más preferentemente un grupo alcanóilo C_{1-3} .

El "grupo alcanóilo C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alcanóilo C_{1-8} sin sustituir tal como se ha definido anteriormente o un grupo alcanóilo C_{1-8} del que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo alcanóilo está sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo alcanóilo C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 2 grupos sustituyentes para un grupo alcanóilo C_{1-6} y un grupo alcanóilo C_{1-3} .

El "grupo cicloalquilcarbonilo C_{3-8} " significa un grupo cicloalquil C_{3-8} -C(O)-, en donde el grupo cicloalquilo C_{3-8} es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo, un grupo cicloheptilcarbonilo y un grupo ciclooctilcarbonilo.

El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10" significa un grupo heterocicloalquil-CO de 4 a 10 miembros y contiene

el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tal como se ha definido anteriormente.

5 El "grupo cicloalquil C₃₋₈ (alquil C₀₋₈)aminocarbonilo" significa un grupo cicloalquil C₃₋₈-NHC(O)O- o un grupo cicloalquil C₃₋₈-N(alquil C₁₋₈)C(O)O-, en donde el grupo cicloalquilo C₃₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo ciclopropilaminocarbonilo, un grupo ciclobutilaminocarbonilo, un grupo ciclopentilaminocarbonilo, un grupo ciclohexilaminocarbonilo, un grupo ciclopropil(N-metil)aminocarbonilo y un grupo ciclobutil(N-metil)aminocarbonilo.

10 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NH₂-C(O)-, un grupo (alquil C₁₋₈)-N-C(O)- o un grupo (alquil C₁₋₈)₂-N-C(O)-. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo N-metilaminocarbonilo, un grupo N-etilaminocarbonilo, un grupo N-n-butil-aminocarbonilo y un grupo N,N-dimetilaminocarbonilo.

15 El grupo "(alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa el grupo (alquil C₁₋₈)_x aminocarbonilo sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando hay dos o más grupos sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros.

20 El "grupo aril C₆₋₁₀(alquil C₀₋₈) aminocarbonilo" significa un grupo aril C₆₋₁₀-NHC(O)-o un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)C(O)-. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenil-NHC(O)- y un grupo fenil-(N-metil)-aminocarbonilo. El arilo C₆₋₁₀ y el alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarbonilo y un grupo fenil(N-metil)aminocarbonilo.

25 El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno" significa un grupo carbonilo al que se ha unido un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno. En el presente documento, el un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno (un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno) significa un grupo heterocicloalquilo que consta de 4 a 10 átomos constituyentes del anillo y comprende al menos un átomo de nitrógeno como un heteroátomo. Preferentemente, está unido al grupo carbonilo mediante un átomo de nitrógeno que está comprendido en el anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos específicos del grupo heterocicloalquilo incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo morfolino, un grupo piperazino y un grupo piperidino. En cuanto al grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, los ejemplos del mismo incluyen un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo piperidinocarbonilo, un grupo piperazinocarbonilo y un grupo morfolinocarbonilo.

35 El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto heterocicloalquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

45 El "grupo heterocicloalquil (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil NHC(O)- de 4 a 10 miembros o un grupo heterocicloalquil N(alquil C₁₋₈) C(O)- de 4 a 10 miembros. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo oxetan-3-il-amida y un grupo (1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)amida.

50 El "grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos oxo" significa el grupo heterocicloalquilaminocarbonilo de 4 a 10 miembros o el grupo en el que el resto heterocicloalquilo está sustituido por al menos un grupo oxo.

El "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀" significa un grupo aril C₆₋₁₀-S(O)₂-, en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilsulfonilo.

55 El "grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 14 miembros" significa un grupo heteroaril-S(O)₂- de 5 a 14 miembros, en donde el grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo imidazol sulfonilo.

60 El "grupo alquil C₁₋₈arilsulfonilo C₆₋₁₀" significa un grupo alquil C₁₋₈-aril C₆₋₁₀-S(O)₂-, en donde el grupo alquilo C₁₋₈ y arilo C₆₋₁₀ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo 4-metil-fenilsulfonilo.

65 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-amino" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo amino, un grupo NH (alquilo C₁₋₈) o un grupo NH (alquilo C₁₋₈)₂. Los ejemplos específicos del mismo incluyen amino, metilamino, etilamino, butilamino, isopropilamino, dimetilamino y dietilamino. Preferentemente, es un grupo alquilamino C₁₋₃.

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-amino que puede estar sustituido" significa el grupo (alquil C₁₋₈)_x amino sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido por un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros.

5

El "grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-NH- o un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-N(alquilo C₁₋₈)-, en donde el alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino y un grupo butilcarbonilamino.

10

El "grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el resto alquilo terminal del grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el grupo alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, Es un grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

15

El "grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo aril C₆₋₁₀-C(O)-NH- o un grupo aril C₆₋₁₀-C(O)-N(alquilo C₁₋₈)-, en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilcarbonilamino.

20

El "grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto arilo del grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

25

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NH₂C(O)NH-, un grupo (alquil C₁₋₈)NHC(O)NH-, un grupo NH₂C(O)N(alquilo C₁₋₈)- o un grupo (alquil C₁₋₈)NHC(O)N(alquilo C₁₋₈)-, en donde el grupo alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen aminocarbonil-(N-metil)amino y (N-metil)aminocarbonil-(N'-metil)amino.

30

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino sin sustituir o el (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino en el que al menos un átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno o el resto alquilo del grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Preferentemente, es un grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por un grupo fenilo.

35

El "grupo (alquil C₁₋₈)_x aminosulfonil (alquil C₀₋₈) amino" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NH₂S(O)₂NH-, un grupo NH(alquilo C₁₋₈)-S(O)₂NH-, un grupo N(alquilo C₁₋₈)₂-S(O)₂NH-, un grupo NH₂S(O)₂N(alquilo C₁₋₈)-, un grupo NH (alquilo C₁₋₈)-S(O)₂(alquilo C₁₋₈)N- o un grupo N(alquilo C₁₋₈)₂-S(O)₂(alquilo C₁₋₈)N- en el que el alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilaminosulfonilamino y un grupo dimetilaminometilsulfonilamino.

40

El "grupo alcoxi C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-O-. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo i-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi, un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi y un grupo 1-metil-ciclopropilmetoxi. Preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₆. Más preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₅. Todavía más preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₄ e incluso aún más preferentemente es un grupo alcoxi C₁₋₃.

55

El "grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alcoxi C₁₋₈ sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Más preferentemente, hay de 1 a 3 sustituyentes para el grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₄ o de 1 a 2 grupos sustituyentes para un grupo alcoxi C₁₋₃.

60

El "grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-O-C(O)-, en donde el grupo alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxycarbonilo, un grupo

65

etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo y un grupo i-propoxicarbonilo. Preferentemente, es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ y más preferentemente un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₃.

5 El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido" significa el grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo del grupo alcoxicarbonilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

10 El "grupo alcoxi C₀₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo" significa un grupo HO-NH-C(O)-, un grupo alquil C₁₋₈-NH-C(O)-, un grupo HO-N(alquil C₁₋₈)-C(O)- o un grupo alquil C₁₋₈-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-, en donde el grupo alcoxi C₁₋₈ y el grupo alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxiaminocarbonilo, un grupo etoxiaminocarbonilo, un grupo n-propoxiaminocarbonilo y un grupo i-propoxiaminocarbonilo. Preferentemente, es un grupo alcóxiamino C₁₋₆-carbonilo. Más preferentemente, es un grupo alcóxiaminocarbonilo C₁₋₃.

15 El "grupo alcoxi C₀₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa el grupo hidroxiaminocarbonilo, grupo alcóxiaminocarbonilo C₁₋₈ o un grupo hidroxil (alquil C₁₋₈) aminocarbonilo sin sustituir o el grupo en el que o al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo del grupo alcoxi C₁₋₈ (alquil C₁₋₈) aminocarbonilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alcóxiaminocarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

20 El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-O- de 4 a 10 miembros que tiene el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros definido anteriormente.

25 El "grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros como se ha definido anteriormente o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto heterocicloalquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

30 El "grupo arilo C₆₋₁₀" significa un grupo aril C₆₋₁₀-O-, en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ es como se ha definido anteriormente.

35 El "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" significa un grupo heteroaril-O- de 5 a 14 miembros que tiene el heteroarilo de 5 a 14 miembros descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo pirimidinilo.

40 El "grupo alquilcarbonilo C₁₋₈" significa un grupo alquil C₁₋₈-C(O)-O- que tiene el alquilo C₁₋₈ descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo y un grupo propilcarbonilo.

45 El "grupo alquencilcarbonilo C₂₋₈" significa un grupo alquencil C₂₋₈-C(O)-O- que tiene el alquencil C₂₋₈ descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo 2-metil-2-butenilo.

50 El "grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-C(O)-O- de 4 a 10 miembros que tiene el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros descrito anteriormente.

55 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NHC(O)-O-, un grupo N(alquil C₁₋₈)C(O)-O- o un grupo N(alquil C₁₋₈)₂C(O)-O-. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metil-aminocarbonilo, un grupo etil-aminocarbonilo y un grupo propil-aminocarbonilo.

60 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminocarbonilo que puede estar sustituido" significa el grupo (alquil C₁₋₈)_x aminocarbonilo sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros.

65 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno" significa el grupo heterocicloalquil-S(O)₂- de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo morfolin-sulfonilo.

- 5 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.
- 10 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno" significa un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo morfolin-sulfonilo y un grupo piperazin-sulfonilo.
- 15 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.
- 20 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} " significa un grupo alquilo C_{1-8} -S(O)₂-O-, en donde el alquilo C_{1-8} es como se ha definido anteriormente.
- 25 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C_{1-8} sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo trifluorometilsulfonilo.
- 30 El "grupo (alquilo C_{1-8})_x-aminosulfonilo" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NH₂S(O)₂-O-, un grupo N(alquilo C_{1-8})S(O)₂-O- o un grupo N(alquilo C_{1-8})₂S(O)₂-O-. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo N-metilaminosulfonilo.
- 35 El "grupo alquiltio C_{1-8} " significa un grupo alquilo C_{1-8} -S-, en donde el grupo alquilo C_{1-8} es como se ha definido anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio y 2-etilbutiltio y similares. Preferentemente, es un grupo alquiltio C_{1-6} y más preferentemente un grupo alquiltio C_{1-3} .
- 40 El "grupo alquiltio C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquiltio C_{1-8} sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo alquiltio C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.
- 45 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} " significa un grupo alquilo C_{1-8} -S(O)₂-, en donde el grupo alquilo C_{1-8} es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo n-propilsulfonilo. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C_{1-3} .
- 50 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} " significa un grupo alquilo C_{1-8} -S(O)-, en donde el grupo alquilo C_{1-8} es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo n-propilsulfonilo. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C_{1-3} .
- 55 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C_{1-8} sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.
- 60 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C_{1-8} sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.
- 65 El "grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido" significa el grupo alquilsulfonilo C_{1-8} sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros" significa un grupo heterocicloalquil-S(O)₂- de 4 a 10 miembros que tiene el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros definido anteriormente.

- 5 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido" significa el grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno del resto heterocicloalquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Además, el resto heterocicloalquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente cíclico a través de un enlace espiro. Preferentemente, es un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- 15 El "grupo (alquil C₁₋₈)_x-aminosulfonilo" (en donde x representa el símbolo tal como se define en las reivindicaciones) significa un grupo NH₂-S(O)₂-, un grupo alquilamino C₁₋₈-S(O)₂- o un grupo (alquil C₁₋₈)₂amino-S(O)₂-, en donde el alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo y un grupo dimetilaminosulfonilo.

- 20 El "grupo (alquil C₁₋₈)_xaminosulfonilo que puede estar sustituido" significa el grupo aminosulfonilo sin sustituir o el grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros.

- 25 El "grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-NH o un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-N(alquilo C₁₋₈), en donde el alcoxi C₁₋₈ y el alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbamoilo y un grupo N-etilcarbonil-N-metilamino.

- 30 El "grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino sin sustituir o el grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo puede estar sustituido por un grupo sustituyente determinado. Preferentemente, es un grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que está sustituido con de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- 35 El "grupo alcoxycarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) aminosulfonilo" significa un grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-NHS(O)₂- o grupo alcoxi C₁₋₈-C(O)-N(alquil C₁₋₈)S(O)₂-, en donde el alcoxi C₁₋₈ y el alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilaminosulfonilo y un grupo etoxicarbonil-N-metilaminosulfonilo.

- 40 El "grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo aril C₆₋₁₀-O-C(O)-NH o grupo aril C₆₋₁₀-O-C(O)-N(alquil C₁₋₈), en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo feniloxycarbonilamino y un grupo N-metil-N-feniloxycarbonilamino.

- 45 El "grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino sin sustituir o el grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- 50 El "grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo aril C₆₋₁₀-NH-C(O)-NH, un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-NH o un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-N(alquilo C₁₋₈), en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarbonilamino y un grupo fenilaminocarbonil (N-metil) amino.

- 55 El "grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido" significa el grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino sin sustituir o el grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino en el que al menos un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

- 60 El "grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi" significa un grupo aril C₆₋₁₀-NH-C(O)-O- o un grupo aril C₆₋₁₀-N(alquil C₁₋₈)-C(O)-O-, en donde el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo alquilo C₁₋₈ son como se han definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilaminocarboniloxi y un grupo fenil (N-metil) aminocarboniloxi.

- 65 El "grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi que puede estar sustituido" significa el grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi sin sustituir o el grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarboniloxi en el que al menos un átomo de

hidrógeno en el átomo de nitrógeno o el resto alquilo está sustituido con un grupo sustituyente determinado. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada grupo sustituyente puede ser igual o diferente de los otros. Preferentemente, es un grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo que puede estar sustituido por de 1 a 3 grupos sustituyentes determinados.

5 El "grupo alquilsulfonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino" significa un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂-NH- o un grupo alquil C₁₋₈-S(O)₂-N(alquil C₁₋₈)-, en donde el grupo alquilo C₁₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino y un grupo metilsulfonil (N-metil) amino.

10 El "grupo alqueniloxi C₂₋₈" significa un grupo alquenil C₂₋₈-O-, en donde el alquenilo C₂₋₈ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo alqueniloxi C₂₋₈ incluyen un grupo viniloxi y un grupo ariloxi.

Los ejemplos preferidos de la sustancia representada por la fórmula (I) incluyen una sustancia en la que A¹ a A⁴ y A⁶ a A⁷ son un átomo de carbono, R³ es ciano y A⁵ es NH.

15 Los ejemplos más preferidos de la sustancia representada por la fórmula (I) incluyen una sustancia en la que A¹ a A⁴ y A⁶ a A⁷ son un átomo de carbono, R³ es ciano, A⁵ es NH, R⁸ es un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

20 Ejemplos específicos de la sustancia preferida representada por la fórmula (I) incluyen
 9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-ciclopropil-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 25 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 30 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 35 6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 40 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(2-*terc*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-8-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y
 45 9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

Ejemplos específicos de la sustancia más preferida representada por la fórmula (I) incluyen (i) 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, (ii) 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo, (iii) 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo o (iv) 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo o las sales de los mismos.

(Método para la producción de las sustancias usadas en la presente invención)

55 Método de producción representativo

Las sustancias representadas por la fórmula (I) de la presente invención se pueden producir por el método descrito a continuación, por ejemplo. Sin embargo, el método de producción de los compuestos usados en la presente invención no se limita al mismo. Además, dependiendo de la necesidad, el orden de las etapas de reacción tal como la introducción de un grupo sustituyente, etc., se puede cambiar. Aunque los compuestos usados en la presente invención son compuestos nuevos que no se han descrito en la bibliografía, los compuestos se pueden producir de acuerdo con un método químico que es bien conocido en la técnica. Más aún, en cuanto a los compuestos de reacción que se usan para la producción, se pueden usar los disponibles en el mercado o se pueden producir de acuerdo con un método que generalmente se conoce en la técnica, dependiendo de la necesidad.

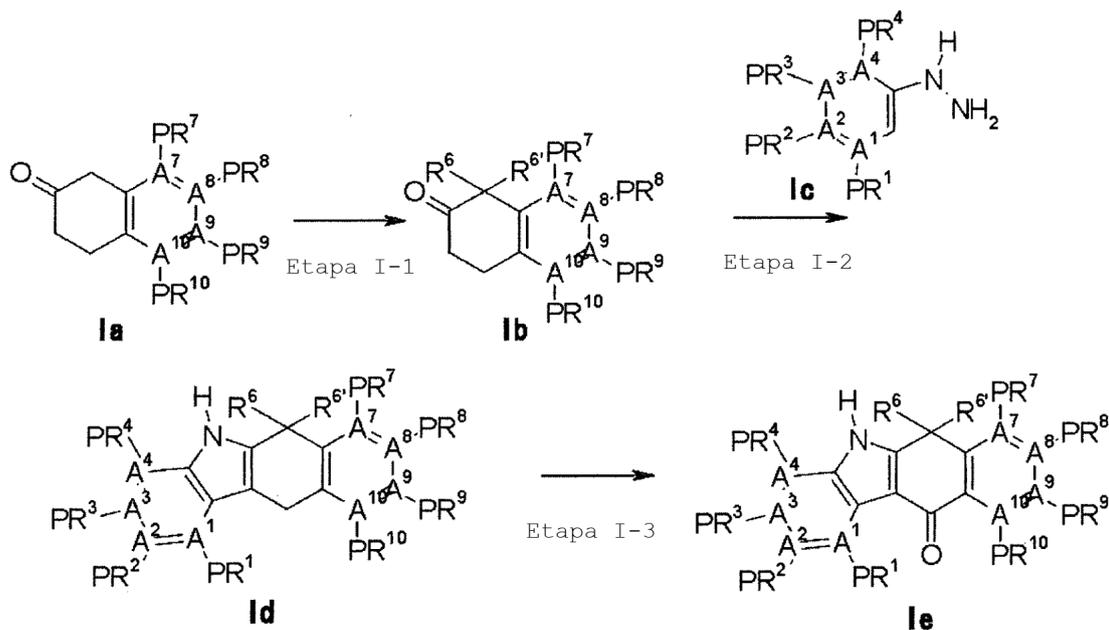
65 Em los siguientes esquemas de reacción que muestran las etapas de reacción, A¹ a A¹⁰ y R¹ a R¹⁰ son como se

definen en la fórmula (I). PR^1 a PR^{10} son los mismos que R^1 a R^{10} que se definen en la fórmula (I) o representan un grupo que se puede convertir a R^1 a R^{10} de acuerdo con la modificación o desprotección de un grupo funcional.

5 Otros símbolos abreviados descritos en los esquemas de reacción siguientes tienen los significados generales que puede entender un experto habitual en la técnica.

Método de producción I

10 Este es uno de los métodos de producción para producir cadenas principales de fórmula (I) en el que A^5 es N y R^5 es H.



15 (Los símbolos que están incluidos en la fórmula tienen los significados que se han definido anteriormente. P representa un grupo protector y para los métodos de producción descritos a continuación, cuando un grupo definido se somete a una modificación química no deseable en una condición para implementar el método, se puede producir el compuesto deseado usando medios tales como la protección y desprotección de un grupo funcional, etc., usando un grupo protector adecuado).

20 Etapa I-1

Es una etapa de alquilación de un derivado de la cetona cíclica **1a**. La etapa puede realizarse haciendo reaccionar el derivado de la cetona cíclica **1a** con un agente de alquilación correspondiente a R^6 y $R^{6'}$ en presencia de una base. Por ejemplo, puede realizarse a la vista del método descrito en Journal of the American Chemical Society, 115(23), 10628-36; 1993 and Organic Letters, 9(24), 5027-5029; 2007, etc. La reacción se lleva a cabo en un disolvente con la condición de una temperatura de la reacción de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ al punto de ebullición del disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador. Cuando R^6 y $R^{6'}$ son grupos atómicos distintos de un átomo de hidrógeno, el orden de reacción opcionalmente se puede seleccionar y la separación y la purificación se puede llevar a cabo en cada etapa o la reacción se puede realizar de manera continua.

30 En cuanto al agente de alquilación, los ejemplos del mismo incluyen un haluro de alquilo tal como MeI, yoduro de etilo, 2-yodopropano, 1,4-dibromobutano, 1,1'-oxibis(2-bromoetano) y similares, sulfato de dimetilo y éster de ácido sulfónico tal como metilmetano sulfonato de ácido dimetil sulfúrico, tosilato de metilo y sulfonato de metiltrifluorometano. Preferentemente, es un haluro de alquilo tal como MeI y similares. En cuanto al catalizador, los ejemplos del mismo incluyen un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetrabutilamonio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Preferentemente, es hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. En cuanto a la base, los ejemplos de la misma incluyen una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro cálcico y similares o una base orgánica tal como t-BuOK, t-BuONa, piridina, TEA (ácido trifluoroacético), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), LDA (diisopropilamida de litio), LiHMDS (hexametil disilazida de litio) y n-BuLi. Preferentemente, es hidróxido potásico, t-butoxi de potasio o t-butoxi de sodio. En cuanto al disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, DMF (N,N-dimetil formamida), DMA (N,N-dimetil acetamida), EtOAc, DMSO (dimetilsulfóxido), diclorometano, tetracloruro de carbono, THF (tetrahidrofurano), dioxano, acetonitrilo, agua,

metanol, etanol y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es un disolvente mezclado de agua-THF o THF.

Etapa I-2

5 Es la síntesis de la cadena principal del carbazol Id de acuerdo con el método Fischer. Esta etapa generalmente se realiza usando la cetona cíclica Ib en presencia del compuesto de hidrazina Ic y un ácido en un disolvente o usando un ácido como disolvente con la condición de una temperatura de reacción de 0 °C al punto de ebullición del disolvente y también se puede realizar a la vista del método descrito en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28(2), 321-3; 1991 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2008), 18(24), 6479-6481. Además, cuando la reacción
10 progresa lentamente, se puede usar también un catalizador de cloruro de cinc y similar a la vista de la condición de reacción divulgada en *Organic Letters* (2006), 8(3), 367-370. La reacción incluye una etapa de producir fenilhidrazona y una etapa de reordenamiento sigmatrópico. La separación y purificación se pueden realizar en cada etapa o la reacción se puede realizar de manera continua. Además, de acuerdo con la estructura de la aril hidrazina, que es un material reactivo de esta etapa de reacción, se puede obtener una mezcla de un isómero de posición
15 como producto de reacción. Dicho isómero de posición se puede separar entre sí o se puede usar en forma de una mezcla para la siguiente etapa de reacción.

En cuanto al ácido usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido benceno sulfónico, TFA, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y p-tolueno sulfonato de piridinio. Preferentemente, es ácido acético, ácido sulfúrico o TFA. En cuanto al disolvente, los ejemplos del mismo incluyen tolueno, xileno, NMP (N-metil pirrolidona), DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME (dimetoxietano), TFE (trifluoroetanol), dietilenglicol, trietilenglicol y una mezcla de los mismos.

Etapa I-3

25 Es una etapa de oxidación a bencilo en la posición 11 de la cadena principal del carbazol Id. Esta etapa se realiza aplicando un agente de oxidación a un sustrato en un disolvente en presencia o ausencia de un catalizador con la condición de una temperatura de reacción de -20 °C a la temperatura de ebullición del disolvente. En cuanto a la condición de reacción, se puede considerar el método descrito en *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3814-3824; 2008, etc.

En cuanto al agente de oxidación y el catalizador usado para la reacción, se puede usar DDQ, perácido tal cual, mCPBA y similares, nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), permanganato tal como permanganato de potasio, permanganato de bario y similares, clorito de sodio, peróxido de hidrógeno o N-hidroxifalimida y similares, solos o
35 en una combinación de los mismos. Preferentemente, es DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona) o N-hidroxifalimida. En cuanto al disolvente usado para la reacción, los ejemplos del mismo incluyen agua, t-butanol, acetonitrilo, THF, diclorometano, acetato de etilo y una mezcla de los mismos. Preferentemente, es THF.

De acuerdo con la presente invención, los ejemplos de las sales de los compuestos que se representan por la fórmula (I) incluyen sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yohídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido fosfónico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido sulfónico tal como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y similares, sal de ácido carboxílico tal como sal de ácido acético, sal de ácido cítrico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido succínico, sal de ácido salicílico y similares o, sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sal de metal alcalinotérreo tal como sal de magnesio, sal de calcio y
45 similares; sal de amonio tal como sal de amonio, sal de alquil amonio, sal de dialquil amonio, sal de trialquil amonio y sal de tetraalquil amonio. Los ejemplos preferidos de las mismas incluyen sal de clorhidrato y sal de metanosulfonato. Los ejemplos más preferidos de las mismas incluyen sal de clorhidrato.

Estas sales se producen poniendo en contacto los compuestos descritos anteriormente con un ácido o una base que se puede usar para la producción de un producto farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos que se representan mediante la fórmula (I) o las sales de los mismos, pueden ser un anhídrido o un solvato tal como un hidrato y similares. En el presente documento, el término "solvato" indica un fenómeno por el cual las moléculas de soluto o los iones contenidos en una solución atraen con
55 fuerza las moléculas de disolvente próximas para formar un gran grupo de moléculas. Cuando el disolvente es agua, se denomina "hidrato". El solvato puede ser cualquiera de un hidrato y un no hidrato. En cuanto al no hidrato, se puede usar alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida y similares.

Los compuestos de la presente invención y las sales de los mismos pueden estar presentes en diversas formas tautoméricas, por ejemplo, formas enol e imina, formas keto y enamina y una mezcla de las mismas. En una solución, un tautómero está presente en forma de una mezcla de conjunto tautomérico. En el caso de una forma sólida, un tipo de tautómero generalmente está presente en una proporción dominante. En este sentido, incluso si solamente se describe un tipo de tautómero, la presente invención incluye todos los tipos de tautómeros de los compuestos de la presente invención.

65 La presente invención incluye todos los tipos de estereoisómeros de los compuestos representados por la fórmula (I)

(por ejemplo, enantiómero, diastereómero (incluyendo isómeros geométricos cis y trans)), racemato del isómero y una mezcla de los mismos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula (I) de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y la presente invención incluye una mezcla racémica, una mezcla diastereomérica y un enantiómero de dicho compuesto.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, los compuestos se pueden convertir en una sal, un hidrato o un solvato de los mismos, que se pueden formar a partir de los compuestos de acuerdo con un método generalmente conocido en la técnica.

10 Además, cuando los compuestos de la presente invención se obtienen en forma de una sal, hidrato o solvato de los compuestos, los compuestos se pueden convertir en la forma libre de acuerdo con un método generalmente conocido en la técnica.

15 Además, las sustancias usadas en la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco de los compuestos que tienen la fórmula (I), que no está cubierta por las reivindicaciones. En el presente documento, el término "profármaco" indica los derivados de los compuestos que tienen la fórmula (I) que se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos después de administración por degradación enzimática o no enzimática en una condición fisiológica. El profármaco puede estar en forma inactiva cuando se administra a un paciente. Sin embargo, en los organismos vivos, se convierte en los compuestos que tienen la fórmula (I) y se presentan en los mismos en la forma activa.

20 Por ejemplo, el profármaco se convierte en una forma de fármaco deseada en un pH específico o mediante una acción enzimática. El profármaco habitual es un compuesto que tiene un residuo éster hidrolizable que produce un ácido libre en los organismos vivos. Los ejemplos de dicho residuo éster hidrolizable incluyen un residuo que tiene un resto carboxilo cuyo hidrógeno libre (por ejemplo, un hidrógeno libre en un grupo carboxilo cuando Y en la fórmula (I) tiene un grupo carboxilo) está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcaniloximetilo C₂₋₇, un grupo 1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, un grupo 1-metil-1-(alcaniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, un grupo alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un grupo 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, un N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, un grupo 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo 3-ftalidilo, un grupo 4-crotonolactonilo, un grupo γ -butirolacton-4-ilo, un grupo di-N,N-alquilamino(C₁₋₂)alquilo (C₂₋₃) (por ejemplo, grupo N,N-dimetilaminoetilo), un grupo carbamoilalquilo (C₁₋₂), un grupo N,N-dialquilcarbamoil (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂), un grupo piperidinalquilo (C₂₋₃), un grupo pirrolidinalquilo (C₂₋₃) o un grupo morfinalquilo (C₂₋₃), pero sin limitarse a los mismos.

25 La formulación de la presente invención se produce de acuerdo con un método bien conocido en la técnica usando aditivos tales como una carga, un agente lubricante, un agente de recubrimiento, un agente aglutinante, un agente disgregante, un agente estabilizante, un agente aromatizante o un diluyente.

40 Los ejemplos de la carga incluyen almidón tal como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado y almidón poroso; azúcares o alcoholes de azúcar tales como lactosa hidratada, fructosa, glucosa, manitol y sorbitol; y fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina, carbonato de calcio precipitado y silicato de calcio. Los ejemplos preferidos de la carga incluyen almidón tal como almidón, almidón de patata y almidón de maíz, lactosa hidratada, celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro.

50 Para la formulación de la presente invención, como carga se prefieren la lactosa hidratada y la celulosa microcristalina. En el presente documento, la cantidad usada de lactosa hidratada es preferentemente de 5 a 60 partes en peso y más preferentemente de 10 a 50 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la formulación. Además, la cantidad de celulosa microcristalina es preferentemente de 5 a 60 partes en peso y más preferentemente de 10 a 50 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la formulación.

55 Los ejemplos del agente disgregante incluyen los compuestos mencionados anteriormente como carga y almidones modificados químicamente y celulosas tales como croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio y polivinilpirrolidona reticulada. Los ejemplos específicos del agente disgregante incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y almidón de hidroxipropilo. La cantidad usada del agente de disgregación es preferentemente de 0,5 a 25 partes en peso y más preferentemente de 1 a 15 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la formulación.

60 Los ejemplos del agente aglutinante incluyen polivinil pirrolidona, Macrogol y los compuestos mencionados anteriormente como una carga. Los ejemplos específicos del agente aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, povidona (polivinil pirrolidona) y polvo de goma arábica. La cantidad usada del agente aglutinante es preferentemente de 0,1 a 50 partes en peso y más preferentemente de 0,5 a 40 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la formulación.

Con respecto al agente lubricante, los ejemplos adecuados del mismo incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, talco, éster de ácido graso de sacarosa y estearil fumarato de sodio.

5 Con respecto al tensioactivo o un agente emulsionante, los ejemplos del mismo incluyen polisorbato 80, estearato de polioxil 40 y laurmacrogol.

10 Con respecto al agente colorante, se puede usar cualquiera de los permitidos para su uso en un producto farmacéutico. Los ejemplos del mismo incluyen un colorante usado en alimentación tal como Food Yellow n.º 5 (Sunset yellow, US Food Yellow n.º 6), Food Red n.º 2 y Food Blue n.º 2, colorante alimenticio en laca y trióxido de hierro.

15 Con respecto a un agente estabilizante, los ejemplos del mismo incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico tales como metil parabeno, propil parabeno y similares; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenilético y similares; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol, cresol y similares; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

20 Con respecto a un agente aromatizante, los ejemplos del mismo incluyen un edulcorante, un agente de sabor ácido, un aroma y similares que se usan habitualmente en la técnica.

25 Con respecto al agente fluidificante, este se usa con el propósito de mejorar la fluidez de polvo o gránulos mezclados y los ejemplos representativos incluyen talco, ácido silícico anhidro ligero, es decir, dióxido de silicio y dióxido de silicio hidratado. En el presente documento, el ácido silícico anhidro ligero solamente se requiere para contener dióxido de silicio hidratado ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n representa un número entero) como ingrediente principal y los ejemplos específicos de los mismos incluyen SYLYSIA 320 (nombre comercial, fabricado por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.) y AEROSIL 200 (nombre comercial, fabricado por Nippon Aerosil Co., Ltd.).

30 Los ejemplos adecuados de conservantes incluyen ésteres de ácido paraoxi benzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenilético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos adecuados del antioxidante incluyen sal sulfito y ácido ascórbico.

Estos aditivos pueden usarse en combinación de dos o más tipos que se mezclan en una proporción apropiada.

35 Además, con respecto a un disolvente para producir una formulación líquida, los ejemplos del mismo incluyen etanol, fenol, clorocresol, agua purificada y agua destilada.

40 La formulación sólida de la presente invención se puede producir mezclando la sustancia usada por la presente invención con un ayudante de disolución y un vehículo farmacéuticamente aceptable y llevando a cabo un método de producción realizado generalmente en la técnica. Preferentemente, esta se produce de acuerdo con el método de producción descrito a continuación.

45 1) La sustancia usada por la presente invención se mezcla con los ingredientes tales como aditivo, carga, agente disgregante y agente lubricante que se seleccionan entre el grupo de aditivos A y, después, se carga en una cápsula o se somete a moldeo por compresión para producir la formulación sólida de la presente invención.

50 2) La sustancia usada por la presente invención se mezcla con los ingredientes tales como aditivo, carga y agente aglutinante que se seleccionan entre el grupo de aditivos A y, después, se granula mientras se añade o se pulveriza un disolvente (por ejemplo, agua purificada, etanol o sus mezclas y similares). Al granulado obtenido, se le añade una cantidad adecuada de un agente lubricante y, si fuera necesario, un agente disgregante, etc. y se mezclan y, después, se carga en una cápsula o se somete a moldeo por compresión para producir la formulación sólida de la presente invención.

55 3) La sustancia usada por la presente invención se mezcla con los ingredientes tales como aditivos y la carga se selecciona entre el grupo de aditivos A y, después se granula mientras se añade o pulveriza un líquido que se obtiene dispersando o disolviendo un agente aglutinante y, si fuera necesario, otros aditivos a un disolvente (por ejemplo, agua purificada, etanol o sus mezclas y similares). Al granulado obtenido, se le añade una cantidad adecuada de un agente lubricante y, si fuera necesario, un agente disgregante, etc. y se mezclan y, después, se carga en una cápsula o se somete a moldeo por compresión para producir la formulación sólida de la presente invención.

60 También es posible obtener una píldora recubierta con azúcar o una píldora recubierta con película usando un agente de recubrimiento apropiado.

65 Los ejemplos de un material base para los azúcares incluyen azúcares o alcoholes de azúcar tales como azúcar blanca y eritritol. Además, se puede usar un tipo o una combinación de dos o más tipos que se seleccionan entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares.

Como un agente de recubrimiento, los ejemplos del mismo incluyen etil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, goma laca, talco, cera de carnauba y parafina.

Los ejemplos del material base para recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetiletil celulosa y ftalato de acetato de celulosa; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial), Evonik Degussa Co., Ltd.], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30 D55 (nombre comercial), Evonik Degussa Co., Ltd.], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial) y Evonik Degussa Co., Ltd.]; y productos naturales tales como goma laca.

Los ejemplos del material base para recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etil celulosa; polímeros de acrilato tales como copolímero RS de amino metacrilato [Eudragit RS (nombre comercial), Evonik Degussa Co., Ltd.], suspensión de copolímero de etilacrilato metil metacrilato [Eudragit NE (nombre comercial), Evonik Degussa Co., Ltd.]; y acetato de celulosa.

El material base para recubrimiento puede usarse en combinación de dos o más tipos que se mezclan en la proporción adecuada.

Si es necesario, se puede añadir una sustancia soluble en agua y un plastificante, etc. al agente de recubrimiento para controlar la velocidad de disolución. Los ejemplos de la sustancia soluble en agua incluyen al menos uno seleccionado entre polímeros solubles en agua tal como hidroxipropilmetil celulosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, azúcares tales como azúcar blanca y maltosa anhidra y tensioactivos tales como éster de ácido graso de sacarosa, polioxietileno polioxipropilenglicol, polisorbato y lauril sulfato de sodio. Los ejemplos del plastificante que se pueden usar incluyen monoglicérido acetilado, trimetil citrato, triacetina, sebacato de dibutilo, sebacato de dimetilo, triglicérido de ácido graso de cadena media, acetiltriethyl citrato, tributil citrato, acetiltributil citrato, dibutil adipato, ácido oleico y ácido oleanólico.

Además, como método para recubrir un comprimido con una capa de recubrimiento, se puede usar un método usado habitualmente en la técnica y los ejemplos del mismo incluyen recubrimiento en sartén, recubrimiento fluido, recubrimiento en bombo y recubrimiento fluido en bombo. Además, el recubrimiento líquido usado para dichos métodos se obtiene mezclando el material base para recubrimiento tal como se ha descrito anteriormente con el talco y el disolvente (preferentemente, etanol o una mezcla de etanol y agua). Además, la concentración de las materias sólidas en el líquido de recubrimiento está en el intervalo del 5 al 15 % en masa con respecto a la masa total del líquido de recubrimiento.

El método comprende una etapa para administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene la sustancia usada en la presente invención divulgada a un sujeto que necesita el tratamiento o en el estado de tener un trastorno o un síntoma.

La sustancia usada en la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de ALK y tiene una excelente estabilidad en un cuerpo y excelente solubilidad en agua y, por lo tanto, es útil como agente profiláctico o terapéutico (en particular, un agente terapéutico) para un trastorno proliferativo. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como agente profiláctico o terapéutico (en particular, un agente terapéutico) para trastornos que incluyen leucemia (leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfática aguda y leucemia linfática crónica, etc.), linfoma maligno (linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin, etc.) y diversos cánceres tales como tumor cerebral, neuroblastoma, neuroglioma, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, mieloma maligno, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer testicular y cáncer de próstata. Además, los compuestos de la presente invención son útiles como agente profiláctico o terapéutico (en particular, un agente terapéutico) para la infiltración y metástasis de los tumores sólidos. Además, la sustancia usada en la presente invención es eficaz como agente profiláctico o terapéutico para otros trastornos relacionados con ALK, por ejemplo, depresión y trastorno de la función cognitiva.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como inhibidor de ALK o como agente profiláctico o terapéutico para un trastorno proliferativo o depresión y trastorno de la función cognitiva, el método de administración incluye administración oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular y subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, tópica (gotas, polvo, pomada, gel o crema) e inhalación (pulverización bucal u oral), etc. Los ejemplos de la forma de administración incluyen un comprimido, una cápsula, gránulos, polvo, una píldora, una solución y suspensión oral acuosa o no acuosa y una solución no oral que se carga en un contenedor apropiado para dosis pequeñas divididas. Además, la forma de formulación se puede adaptar a diversos métodos de administración que incluyen un régimen para el control de la liberación tal como implante subcutáneo, etc.

Preferentemente, es una administración oral de un comprimido, cápsula, gránulos, polvo, píldora o similar.

La formulación de la presente invención se produce de acuerdo con un método bien conocido en la técnica usando aditivos tales como una carga, un agente lubricante (es decir, agente de recubrimiento), un agente aglutinante, un agente disgregante, un agente estabilizante, un agente aromatizante, un diluyente y similares.

5 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como inhibidor de ALK o como agente profiláctico o terapéutico para un trastorno proliferativo o depresión y trastorno de la función cognitiva, la cantidad usada de los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables varía dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el estado de salud relativo, la presencia de otra medicación y el método de administración, etc.

10 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa como inhibidor de ALK o como agente profiláctico o terapéutico para un trastorno proliferativo o depresión y trastorno de la función cognitiva, la cantidad usada de los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos varían dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, el estado de salud relativo, la presencia de otra medicación y el método de administración, etc. Para un paciente (es decir, animal de sangre caliente, en particular, ser humano), la cantidad generalmente eficaz es, en términos del ingrediente activo (es decir, los compuestos de la presente invención que se representan por la fórmula (I)), preferentemente de 0,001 a 1000 mg por kg de peso corporal al día y, más preferentemente de 0,01 a 300 mg por kg de peso corporal al día para una formulación administrable por vía oral, por ejemplo. La dosis diaria está preferentemente en el intervalo de 1 a 800 mg para un paciente adulto con un peso corporal normal. En el caso de una formulación parenteral, es preferentemente de 0,001 a 1000 mg por kg de peso corporal al día y más preferentemente de 0,01 a 300 mg por kg de peso corporal al día. Se administra preferentemente una vez o en dosis divididas en varias veces al día, dependiendo de los síntomas.

25 Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos, agentes terapéuticos hormonales, agentes inmunoterapéuticos, agentes de direccionamiento molecular o similares.

30 Los ejemplos de los "agentes quimioterapéuticos" incluyen un agente alquilante, una formulación de platino, un antagonista metabólico, un inhibidor de topoisomerasa, una sustancia antibiótica antineoplásica y un agente antineoplásico derivado de plantas, etc. Los ejemplos del "agente alquilante" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de mostaza de nitrógeno-N-óxido, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocina, tosilitato de improsulfán, busulfán, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, estramustina fosfato sódico, trietilen melamina, carmustina, lomustina, estrepto-zocina, pipobromano, etoglúcido, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfano, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, carbocina, adozelesina, cistemstina y bizelecina. Los ejemplos de la "formulación de platino" incluyen carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino y oxaliplatino. Los ejemplos del "antagonista metabólico" incluyen mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, encitabina, citarabina, octofosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, productos farmacéuticos basados en 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina y emitefur, etc.), aminopterina, levucovorina calcio, tabloid, butocina, folinato de calcio, levofolionato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofurina y ambamustina. Inhibidor de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán y topotecán, etc.), inhibidor de la topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano, etc.). Los ejemplos del "material antibiótico antineoplásico" incluyen un agente antineoplásico basado en antraciclina (clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de acarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina y clorhidrato de epirubicina, etc.), actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona y clorhidrato de idarrubicina, etc. Los ejemplos del "agente antineoplásico derivado de una planta" incluyen un agente antineoplásico vincalcaloide (sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y sulfato de vindecina), agente antineoplásico taxano (paclitaxel y docetaxel, etc.), etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido y vinorelbina.

55 Los ejemplos de los "agentes terapéuticos hormonales" incluyen productos farmacéuticos basados en la hormona adrenocortical (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona y triamcinolona, etc.). De estos, se prefiere la prednisolona.

Los ejemplos de los "agentes inmunoterapéuticos (BRM)" incluyen picibanilo, krestina, sizofiran, lentinano, ubenimex, interferón, interleucina, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de granulocitos, linfotóxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K y procodazol.

60 Los "agentes de direccionamiento molecular" incluyen un "producto farmacéutico que inhibe la función de un factor de proliferación celular y su receptor" o similar. Los ejemplos del "factor de proliferación celular" puede ser cualquier sustancia solamente con que pueda promover la proliferación de una célula y se incluye un péptido que tiene un peso molecular de 20.000 o menos, que exhibe su actividad a baja concentración mediante la unión a un receptor.

65 Los ejemplos específicos del mismo incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o una sustancia que tiene sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, EGF, heregulina (ligando HER2), etc.], (2) insulina o una sustancia

que tiene sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a insulina)-1, IGF-2, etc.], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o una sustancia que tiene sustancialmente la misma actividad [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10, etc.], (4) VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), (5) otros factores de proliferación celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), etc.], etc.

El "receptor para el factor de proliferación celular" puede ser cualquier receptor solamente con que tenga capacidad de unión al factor de proliferación celular descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen receptor de EGF, receptor de heregulina (HER2), receptor de insulina, receptor del IGF, receptor 1 del FGF o receptor 2 del FGF, receptor del HGF (c-met), receptor del VEGF y receptor del SCF (c-kit). Los ejemplos de los "productos farmacéuticos que inhiben la actividad del factor de proliferación celular" incluyen herceptina (anticuerpo HER2), GLEEVEC (c-kit, inhibidor de abl) e Iressa (inhibidor del receptor EGF).

Además, también se incluye un producto farmacéutico que inhibe la actividad de una pluralidad de factores de proliferación celular incluso como una única formulación o un producto farmacéutico que bloquea la señal celular producida por el factor de proliferación celular.

Además de los productos farmacéuticos descritos anteriormente, también se pueden usar L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazona, complejo de protoporfirina • cobalto, hematoporfirina de mercurio • sodio, agente de diferenciación-promoción (por ejemplo, retinoide, vitamina D, etc.), inhibidor de la angiogenesis y bloqueador α (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, etc.), etc.

Entre los anteriores, los ejemplos preferidos de un medicamento concomitante incluyen un complejo de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino, etc.), productos farmacéuticos basados en taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán y topotecán, etc.), vinorelbina, gemcitabina, y material antibiótico antineoplásico (por ejemplo, mitomicina C) y un agente de direccionamiento molecular (por ejemplo, inhibidor de VEGF), etc. Además, estos se pueden usar junto con la terapia de combinación de dichos productos farmacéuticos. Como ejemplos, se puede mencionar la coadministración con terapia de combinación tal como cisplatino y vinblastina y mitomicina C, cisplatino y vinorelbina, cisplatino y paclitaxel, cisplatino y gemcitabina y carboplatino y paclitaxel, etc.

El tiempo de coadministración de la formulación sólida de la presente invención y un producto farmacéutico no está limitado. Se pueden administrar a un sujeto tanto de manera simultánea o con un intervalo de tiempo. Además, la formulación sólida de la presente invención y un producto farmacéutico para coadministración se pueden administrar a un sujeto en forma de una única formulación que comprende ambos. Por ejemplo, hay una terapia de combinación multifármaco por la que se instilan una pluralidad de productos farmacéuticos durante un periodo de 3 a 6 meses y un método para tomar una formulación oral durante aproximadamente dos años.

Además, para prevenir la recurrencia provocada por la metástasis mediante la inhibición de las células neoplásicas que ya se propagan o para limitar un área para cirugía, se puede llevar a cabo una terapia adyuvante preoperatoria tal como "terapia química" antes de realizar la operación.

Además, cuando un tratamiento tópico tal como cirugía o radiación no es suficiente, para prevenir la recurrencia provocada por metástasis mediante la inhibición del crecimiento de las células cancerosas restantes, se puede realizar una terapia adyuvante pos operatoria tal como "quimioterapia".

Mientras tanto, el agente antineoplásico usado en combinación también exhibe su actividad sobre las células normales así como sobre las células cancerosas, mostrando por lo tanto un efecto secundario. Los ejemplos representativos del efecto secundario incluyen náusea, vómitos, falta de apetito, estomatitis, diarrea o estreñimiento y disgeusia debido a enfermedad de la mucosa en el órgano digestivo y reducción de los leucocitos · eritrocitos · plaquetas sanguíneas, acomia e inmunidad reducida debido a trastorno de la médula ósea. Por lo tanto, se puede usar en combinación un producto farmacéutico para reducir un efecto lateral similar. Los ejemplos de los mismos incluyen un agente farmacéutico antiemético que puede inhibir las náuseas de manera eficaz (por ejemplo, sal clorhidrato de granisetron) o un agente farmacéutico para promover la recuperación de un trastorno de la médula ósea (por ejemplo, eritropoyetina, G-CSF y GM-CSF).

La dosis del producto farmacéutico para coadministración se puede seleccionar de manera apropiada en referencia a las dosis que se usan clínicamente. Además, la relación de mezcla entre la formulación sólida de la presente invención y el producto farmacéutico para coadministración se pueden seleccionar de manera apropiada dependiendo del sujeto a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, los síntomas y la combinación, etc. Cuando el sujeto a administrar es un ser humano, el producto farmacéutico para coadministración se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de la formulación sólida.

[Ejemplo]

A continuación, en el presente documento, la presente invención se explicará en mayor detalle en vista de los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo.

5

Análisis de RMN

El análisis de RMN se realizó usando JNM-EX270 (270 MHz, fabricado por JEOL), JNM-GSX400 (400 MHz, fabricado por JEOL) o 400 MR (400 MHz, fabricado por Varian). Los datos de la RMN se expresaron en ppm (partes por millón; δ), mientras se comparaba con la señal de bloqueo de deuterio obtenida a partir de una muestra de disolvente.

10

Espectrometría de masas

15 La medición se realizó usando JMS-DX303 o JMS-SX/SX102A (ambos fabricados por JEOL).

Un Mass spectrometry Data equipado con cromatografía líquida de alta resolución (LC-MS)

20 La medición se realizó usando un Micromass (ZMD, fabricado por Micromass) equipado con un gradiente de cromatografía líquida de alta resolución 996-600E (fabricado por Waters) o un Micromass (ZQ, fabricado por Micromass) equipado con un gradiente de cromatografía líquida de alta resolución Waters 2525 (fabricado por Waters).

20

25 Una de las condiciones siguientes que se describen en la tabla 1 a continuación se tomó como condición para la cromatografía líquida de alta resolución.

Tabla 1

Condiciones del análisis	Aparato	Columna usada	Temperatura de columna	Fase móvil, gradiente	Velocidad (ml/min)	Longitud de onda de detección
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm. D. x 50 mm, 5 μ m	Temp. amb.	TFA, MeCN (A/B): 90/10 \Rightarrow 5/95 (3,5 min) \Rightarrow 90/10 (1 min) \Rightarrow 90/10(0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C 18 AR, (WAKO) 4,6 mm. D x 30 mm	Temp. amb.	A) 0,05 % de TFA, H ₂ O B) 0,05 % de TFA, MeCN (A/B): 90/10 \Rightarrow 90/10(0,2 min) \Rightarrow 5/95(3,1 min) \Rightarrow 5/95 (1,4 min)	2,0	210-400 nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm. D. x 50 mm, 5 μ m	Temp. amb.	A) 0,05 % de TFA, H ₂ O B) 0,05 % de TFA, MeCN (A/B): 90/10 \Rightarrow 5/95 (3,5 min) \Rightarrow 90/10(1 min) \Rightarrow 90/10 (0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total

30 Los reactivos disponibles en el mercado se usaron sin más purificación. La temperatura ambiente indica el intervalo de temperatura de aproximadamente 20 a 25 °C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en disolvente anhidro en atmósfera de nitrógeno o argón. Para concentración a presión reducida o eliminación de un disolvente mediante destilación, se usó un rotavapor.

30

35 A continuación, en el presente documento, se muestran los ejemplos de producción de las sustancias que se usan en la presente invención tal como se representan mediante la fórmula (I).

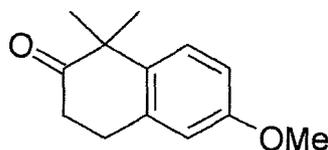
35

(Ejemplo de referencia 1)

Compuesto J2

40

6-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B1 (7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto A1, 209 g, 1,18 mol), se suspendieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 g, 0,118 mol) y yoduro de metilo (162 g, 2,60 mol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente. Con agitación, la mezcla se añadió con solución acuosa al 50 % de hidróxido potásico (400 g) durante 5 minutos. El reflujo tuvo lugar cuando la temperatura interna aumentó rápidamente. Una vez que la temperatura interna dejó de aumentar, la agitación continuó durante 45 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua destilada (1 l) y se extrajo dos veces con CPME (1,5 l). La capa orgánica combinada se lavó (agua destilada 1 l x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se recrystalizó con MeOH (1 l) y agua destilada (500 ml) para obtener el compuesto B1 (7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona) en forma de un cristal incoloro en forma de aguja (177 g, 73 %) y el compuesto del título se sintetizó a partir de 6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y yodometano.

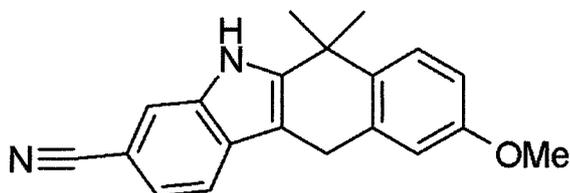
CLEM: m/z 205 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,54 minutos (condición de análisis S)

15 (Ejemplo de referencia 2)

Compuesto J3-1

20 9-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en la síntesis del compuesto E2-1 se disolvieron (6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (7,89 g, 27,85 mmol) y 3-hidrazin-benzonitrilo (4,45 g, 1,2 equiv.) en TFA (250 ml) y se agitaron a 100 °C durante 2 horas. El TFA se eliminó por concentración a presión reducida. Después de eso, los residuos se añadieron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el agente de secado mediante filtración, los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se añadieron con acetato de etilo, se agitaron a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtró. Mediante concentración del filtrado a presión reducida, se obtuvo el compuesto E2-1 (9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (polvo de color blanco amarillento, 2,65 g) en forma de una mezcla con el compuesto E2-2 (9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto J2 y 3-hidrazin-benzonitrilo.

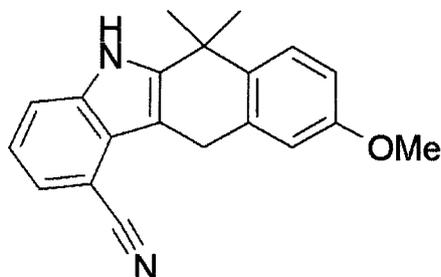
CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,73 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de referencia 3)

Compuesto J3-2

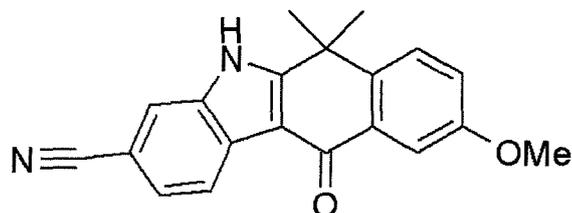
40 9-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrilo



45 El compuesto J3-2 se obtuvo como un subproducto de la síntesis del compuesto J3-1. CLEM: m/z 303 [M+H]⁺
Tiempo de retención de la HPLC: 2,67 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 1)

50 Compuesto J4

9-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

- 5 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A4, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto J3-1 y el compuesto J3-2 (mezcla).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,79 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,7, 3,0 Hz), 3,87 (3H, s), 1,74 (6H, s).

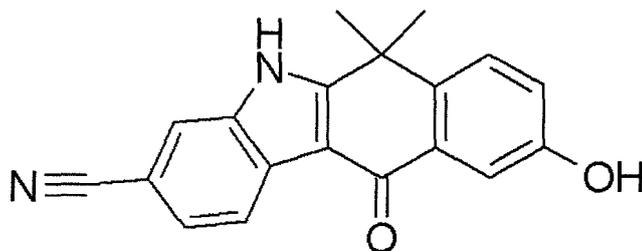
CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

- 10 Tiempo de retención de la HPLC: 2,25 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 2)

Compuesto J5

15

9-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

- 20 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A6, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto J4.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,75 (1H, s), 9,77 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,01 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 1,72 (6H, s).

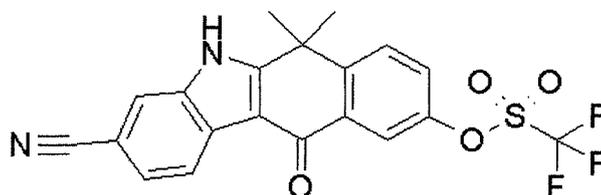
CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

- 25 Tiempo de retención de la HPLC: 1,75 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 3)

Compuesto J6

30

Éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico

- 35 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto J5.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,95 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (2H, m), 8,05 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 1,80 (6H, s).

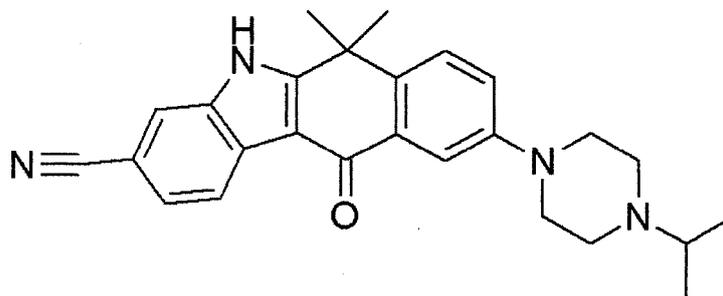
CLEM: m/z 435 [M+H]⁺

- 40 Tiempo de retención de la HPLC: 2,75 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 4)

Compuesto J7-4

45

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

5 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-10 el ácido trifluoro-metano sulfónico del éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo (compuesto B1, 30 mg, 0,069 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió con 1,1-dióxido de tiomorfolina (19 mg, 2 equiv.), Pd₂dba₃ (6,3 mg, 0,1 equiv.), BINAP (8,6 mg, 0,2 equiv.) y K₃PO₄ (29 mg, 2 equiv.) y se agitó a 100 °C toda una noche y todo un día. La solución de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentrar a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto B2-10 (8-(1,1-dioxotiomorfolin)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (polvo de color blanco, 2,1 mg, 7 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto J6 y 1-isopropil-piperazina.

15 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,02 (1H, s), 7,66 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,21 (4H, a), 2,66 (5H, m), 1,72 (6H, s), 1,02 (6H, d, J = 6,3 Hz).

CLEM: m/z 413 [M+H]⁺

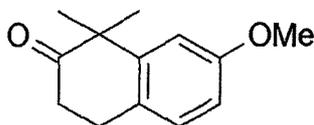
Tiempo de retención de la HPLC: 1,38 minutos (condición de análisis S)

20 (Ejemplo de referencia 4)

Compuesto A2

7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

25



Se suspendieron 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto A1, 209 g, 1,18 mol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 g, 0,118 mol) y yoduro de metilo (162 g, 2,60 mol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente. Con agitación, la mezcla se añadió con solución acuosa al 50 % de hidróxido potásico (400 g) durante 5 minutos. El reflujo tuvo lugar cuando la temperatura interna aumentó rápidamente. Una vez que la temperatura interna dejó de aumentar, la agitación continuó durante 45 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua destilada (1 l) y se extrajo dos veces con CPME (1,5 l). La capa orgánica combinada se lavó (agua destilada 1 l x 3), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se recristalizó con MeOH (1 l) y agua destilada (500 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un cristal incoloro con forma de aguja (177 g, 73 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (6H, s), 2,65 (2H, t, 12 Hz), 3,02 (2 H, t, 12 Hz), 3,79 (3H, s), 6,74 (1H, m), 6,87 (1H, m), 7,24 (1H, m).

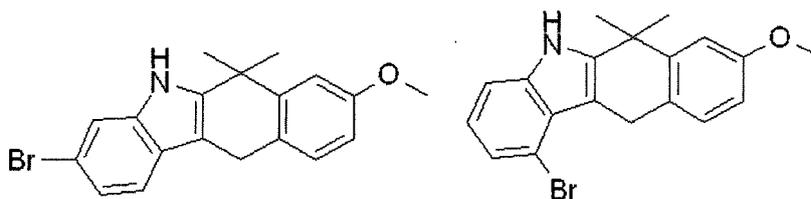
CLEM: m/z 205 [M+H]⁺

40

(Ejemplo de referencia 5)

Compuesto A3-1, Compuesto A3-2

45 3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol1-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol

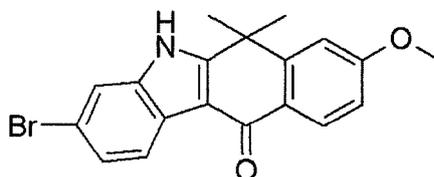


Se disolvieron 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto A2, 66,2 g, 324 mmol) y sal de ácido clorhídrico de 3-bromofenilhidrazina (71,0 g, 318 mmol) en AcOH (350 ml) y se calentó a reflujo con agitación durante 6 horas. El disolvente de reacción se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de una mezcla del compuesto del título A3-1 y A3-2.

(Ejemplo de producción 5)

10 Compuesto A4

3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobencob[carbazol-11-ona

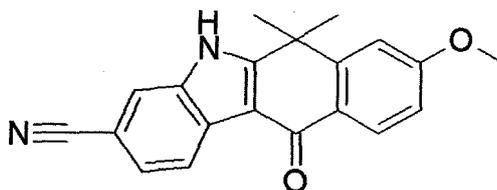


15 El producto en bruto obtenido del anterior (es decir, la mezcla de A3-1 y A3-2) se disolvió en una mezcla de disolvente de THF (450 ml) y agua destilada (50 ml), se añadió una vez con DDQ (115 g, 509 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CPME (3 l) y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico (1 l) y dos veces con agua destilada (1 l) en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró hasta 500 ml a presión reducida. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo (48 g, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (6H, s), 3,90 (3H, s), 7,06-7,09 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,65-7,66 (1H, m), 8,09-8,17 (2H, m), 12,32 (1H, a. s). CLEM: m/z 370, 372 [M+H]⁺

25 (Ejemplo de producción 6)

Compuesto A5-2

30 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-bencob[carbazol-3-carbonitrilo



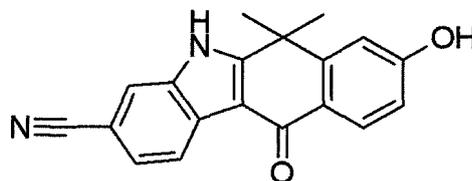
35 Se disolvieron 3-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-5,6-dihidrobencob[carbazol-11-ona (compuesto A4, 10,45 g, 28,2 mmol) y cianuro de cobre (5,0 g, 50,2 mmol) en NMP (100 ml) y se agitaron a 170 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y agua destilada (200 ml). Los materiales insolubles se eliminaron por filtración usando Celite y se lavaron con acetato de etilo (300 ml x 2). La capa orgánica se lavó una vez con solución acuosa de EDTA disódico (200 ml) y dos veces con salmuera saturada (200 ml) en orden y, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el resultado se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para dar el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (6,58 g, 73 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,71 (6H, s), 3,89 (3H, s), 7,07-7,09 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,58-7,60 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,14-8,16 (1H, m), 8,30-8,32 (1H, m), 12,32 (1H, s a), CLEM: m/z 317 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de la HPLC: 2,56 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de producción 7)

Compuesto A6

8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

5

Se disolvió 8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto A5-2, 6,58 g, 20,8 mmol) en sal de ácido clorhídrico de piridina (25,0 g) y se agitó a 170 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo (400 ml) y agua destilada (400 ml) y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua destilada (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml) en orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para producir un producto, que se suspendió y se lavó con una pequeña cantidad de CPME para obtener el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (5,91 g, 93 %).

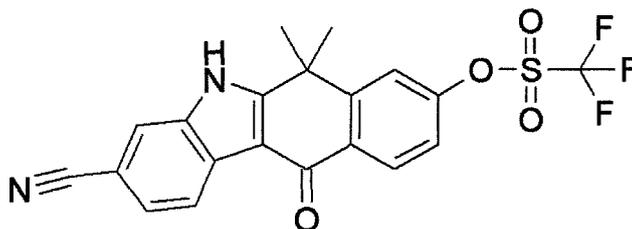
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (6H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,57-7,59 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,04-8,06 (1H, m), 8,29-8,31 (1H, m), 10,27 (1H, s), 12,66 (1H, s a),
CLEM: m/z 303 [M+H]⁺

15

(Ejemplo de producción 8)

20 Compuesto B1

Éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5h-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico

25

Se disolvió 8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto A6, 550 mg, 0,189 mmol) en piridina (18 ml), se añadió con ácido trifluorometano sulfónico anhidro (0,758 ml, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco, 641 mg, 81 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1H, a. s), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 1,5, 0,7 Hz), 7,65-7,60 (2H, m). 1,76 (6H, s)

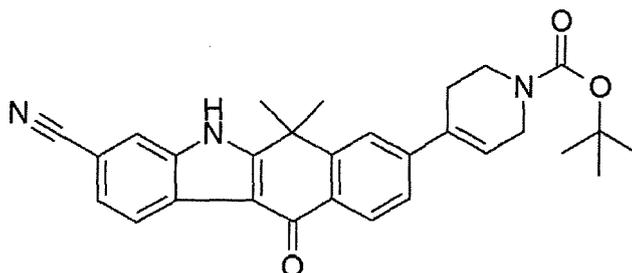
35

CLEM: m/z 435 [M+H]⁺
Tiempo de retención de la HPLC: 3,10 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de producción 9)

Compuesto B2-22-1

40

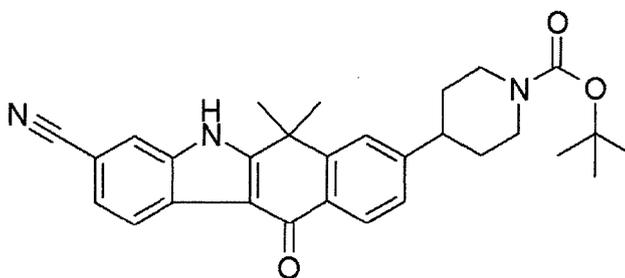
Terc-butil ester del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

A éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico (compuesto B1, 7,80 g, 18,0 mmol), *terc*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,11 g, 19,8 mmol, 1,1 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (630 mg, 0,898 mmol, 0,05 equiv.) y carbonato sódico (5,71 g, 53,9 mmol, 3,0 equiv.), se les añadió DME (125 ml) y agua (25 ml). La mezcla se sometió a presión reducida con un tratamiento de ultrasonidos, seguido de llenado con nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces para eliminar el aire. Después de más agitación a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con agua (250 ml) y se agitó durante 30 minutos más. Los precipitados se filtraron y se lavaron con agua (50 ml). Se volvieron a lavar con CH₃CN (50 ml) para obtener el compuesto diana en forma de un producto en bruto (polvo de color gris, 7,54 g, 90 %).
LCMS: m/z 468 [M+H]⁺
Tiempo de retención de la HPLC: 2,90 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 10)

Compuesto B3-13-1

Terc-butil éster del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-1-carboxílico

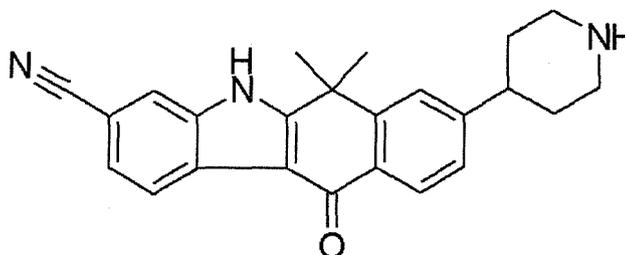


Se disolvió el *terc*-butil éster del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (compuesto B2-22-1, 16,2 g, 34,6 mmol) en THF (800 ml) y metanol (230 ml), se añadió con Pd al 10 % en peso/C (3,2 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. El sólido se filtró a través de Celite, eluyendo con una mezcla de disolventes (400 ml; THF/metanol = 4/1) y se concentró a presión reducida. Los residuos se disolvieron en acetato de etilo (400 ml) y después se lavaron con solución acuosa al 1 % de N-acetilcisteína, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto (polvo de color blanco, 14,0 g, 86 %).
LCMS: m/z 470 [M+H]⁺
Tiempo de retención de la HPLC: 2,88 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 11)

Compuesto B3-13-2

6,6-dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

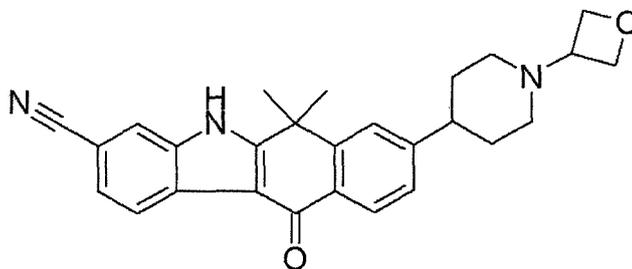


Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A8-1 (se añadieron THF (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) a *terc*-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo)-piperidin-1-carboxílico (compuesto A7-1,35 mg, 0,072 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el compuesto A7-1 desapareció. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se desalinizó usando resina PL de intercambio iónico StratoSpheres (nombre comercial) PL-HCO₃ MP para obtener el compuesto A8-1 (37 mg, 76 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto B3-13-1.
CLEM: m/z 370 [M+H]⁺
Tiempo de retención de la HPLC: 1,30 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 12)

Compuesto B4-8

5 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-32 (morfolina (6 µl, 1,5 equiv.) y triacetoxi borohidruro de sodio (81 mg, 2,0 equiv.) se añadieron a una solución en THF (1 ml) del compuesto B2-29: 8-formil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,095 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró para eliminar los materiales insolubles. Los residuos obtenidos después de concentrar a presión reducida se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución para obtener el compuesto B3-32 (6,6-dimetil-8-morfolin-4-ilmetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (19 mg, 50 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto B3-13-2 y oxetan-3-ona.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1H, s), 8,32 (1H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1H, d, 7,9 Hz), 8,00 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,61 (1H, d, 9,8Hz), 7,40 (1H, d, 7,9 Hz), 4,56 (2H, t, 6,7Hz), 4,46 (2H, t, 6,1Hz), 3,46-3,39 (1H, m), 2,85-2,82 (2H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 1,92-1,86 (2H, m), 1,82-1,79 (4H, m), 1,77 (6H, s)

CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

20 Tiempo de retención de la HPLC: 1,53 minutos (condición de análisis S)

Sal sulfato del compuesto B4-8

25 Se disolvió 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo a 80 °C en una mezcla de 5 v/p de DMA y 1,4 v/p de ácido sulfúrico 2 N. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 15 v/p de acetona gota a gota y los precipitados sólidos se filtraron y se secaron para obtener la sal de ácido sulfúrico de 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,81 (1H, s), 10,26 (1H, a. s), 8,33 (1H, d, 8,3Hz), 8,21 (1H, d, 8,3Hz), 8,04 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,63 (1H, d, 8,3Hz), 7,41 (1H, d, 8,3Hz), 4,85-4,70 (4H, m), 4,50-4,40 (1H, s a), 3,60-3,00 (6H, a.m), 2,20-2,10 (2H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,79 (6H, s)

CLEM: m/z 426 [M+H]⁺

Sal clorhidrato de B4-8

35 B4-8 se disolvió en 5 v/p de dimetilsulfóxido y 0,41 v/p de solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió una mezcla de 3,7 v/p de agua y 1,3 v/p de acetonitrilo. Después de agitar a temperatura ambiente toda una noche y todo un día, los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal monoclóridato de B4-8.

40 Sal mesilato de B4-8

45 Se disolvió B4-8 en 4 v/p de dimetilsulfóxido y 1,2 v/p de solución acuosa de ácido mesílico (2 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió 0,1 v/p de agua y 5 v/p de acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente toda una noche y todo un día, los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal monomesilato de B4-8.

Sal L-tartrato de B4-8

50 El B4-8 y ácido L-tartárico, que se añadió en una cantidad de 0,81 veces el peso de B4-8, se disolvieron en 10 v/p de tetrahidrofurano y 2 v/p de agua a 80 °C. La solución disuelta se añadió con 30 v/p de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y todo el día y los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal hemi-L-tartrato de B4-8. La sal hemi-L-tartrato de B4-8 obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

Sal fosfato de B4-8

55 Se disolvió B4-8 en 14 v/p de N,N-dimetilacetamida y 5,9 v/p de solución acuosa de ácido fosfórico (2 N) a reflujo con calentamiento. La solución disuelta se añadió con 43 v/p de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

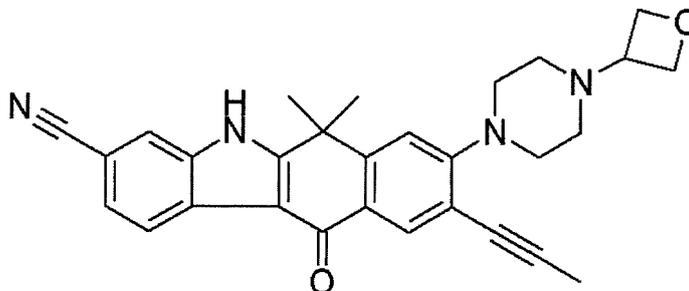
toda la noche y todo el día y los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal monofosfato de B4-8. La sal monofosfato de B4-8 obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

(Ejemplo de producción 13)

5

Compuesto F5-22

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10

El compuesto E4-2-1 (9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (1,64 mg, 0,05 equiv.), XPhos (9,05 mg, 0,15 equiv.), carbonato de cesio (185 mg, 4,5 equiv.) y 3-metil-1-butin-1-ol (18,6 µl, 1,5 equiv.) se disolvieron en acetonitrilo y se agitaron a 85 °C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por HPLC y en la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-2-1 (9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (sólido de color pardo, 21,3 mg, 42 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F4-3 y propino.

15

20

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1H, s), 4,70-4,77 (2H, m), 4,62-4,68 (2H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,38-3,45 (4H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 2,10 (3H, s), 1,79 (6H, s) LCMS: m/z 465 [M+H]⁺

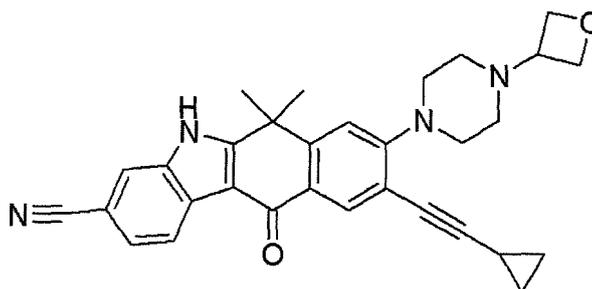
Tiempo de retención de la HPLC: 1,90 minutos (condición de análisis U)

25

(Ejemplo de producción 14)

Compuesto F5-25

30 9-ciclopropetil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F4-3 y etinilciclopropano. RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (1H, s a), 8,32-8,29 (1H, d, 8,08 Hz), 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,21 (1H, s), 4,62-4,57 (2H, m), 4,51-4,47 (2H, m), 3,53-3,48 (1H, m), 3,34 (4H, m), 2,46 (4H, m), 1,76 (6H, s), 1,64-1,58 (1H, m), 0,97-0,89 (2H, m), 0,76-0,70 (2H, m) LCMS: m/z 491 [M+H]⁺

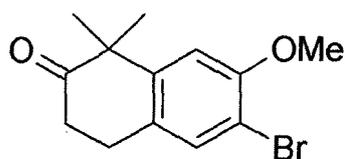
40

(Ejemplo de referencia 6)

Compuesto E1

6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

45



Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto A2, 2,0 g, 9,791 mmol) en CH₃CN (40 ml), se añadió con NBS (1,92 g, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua (40 ml) y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (polvo de color blanco, 2,55 g, 92 %).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (1H, s), 6,84 (1H, s), 3,91 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,66 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6H, s).

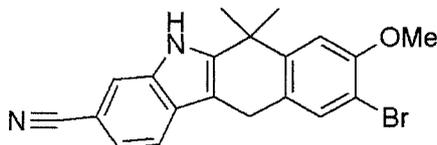
CLEM: m/z 283.285 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,67 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de referencia 7)

Compuesto E2-1

9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvieron 6-bromo-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto E1, 7,89 g, 27,85 mmol) y 3-hidrazin-benzonitrilo (4,45 g, 1,2 equiv.) en TFA (250 ml) y se agitaron a 100 °C durante 2 horas. El TFA se eliminó por concentración a presión reducida y los residuos se añadieron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se añadieron con acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó por filtración (compuesto E2-2). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de una mezcla con E2-2 (polvo de color blanco amarillento, 2,65 g).

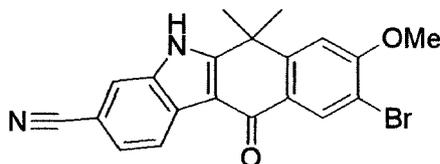
CLEM: m/z 381.383 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 3,03 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 15)

Compuesto E3-1-1

9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A4, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto E2-1.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-D₆) δ: 12,82 (1H, s), 8,30 (2H, s+d), 8,03 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,49 (1H, s), 4,04 (3H, s), 1,81 (6H, s).

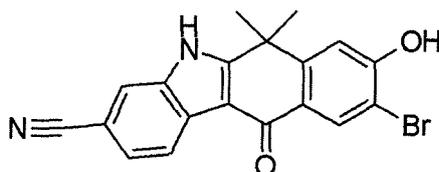
CLEM: m/z 395.397 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,77 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 16)

Compuesto E3-2

9-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Se disolvió 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto E3-1-1, 1,0 g, 2,53 mmol) en NMP (10 ml), se añadió con NaOMe (683 mg, 5 equiv.) y 1-biciclodecano (3,0 ml, 5 equiv.), y se agitó a 160 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se añadieron con MeOH y el sólido restante después de disolución se filtró para obtener el compuesto del título (polvo de color amarillo, 1,88 g, 65 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1H, s), 11,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 1,74 (6H, s).

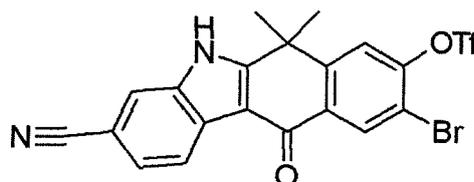
CLEM: m/z 381.383 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,40 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 17)

Compuesto F2

Éster 9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto E3-2.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,99 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,31 (1H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 1,81 (6H, s).

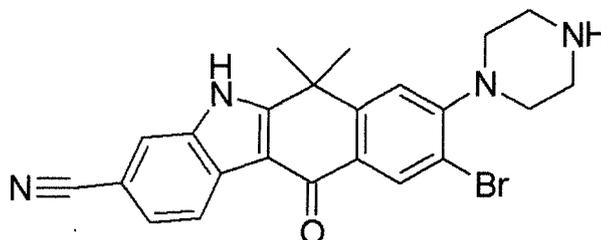
CLEM: m/z 513.515 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 3,13 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 18)

Compuesto F3-9

9-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1 (éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico (compuesto B1, 40 mg, 0,0921 mmol) se disolvió en NMP (1 ml) y se añadió con 1-isopropilpiperazina (236 mg, 20 equiv.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se realizó purificación mediante HPLC para obtener el compuesto B2-1 (8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (polvo de color blanco, 12,8 mg, 34 %) y se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto F2 y piperazina.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,30-8,24 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,63-7,58 (1H, m), 7,37 (1H, s), 3,10-3,01 (4H, m), 2,91-2,85 (4H, m), 1,76 (6H, s)

CLEM: m/z 449.451 [M+H]⁺

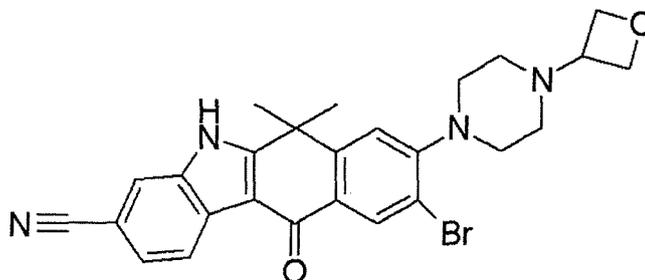
Tiempo de retención de la HPLC: 1,45 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 19)

Compuesto F4-3

5

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



10 Con la misma condición que en el compuesto B3-32, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-9 y 1-oxetan-3-ona.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1H, s a), 8,31-8,32 (1H, m), 8,27-8,29 (1H, m), 8,01-8,04 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,48 (1H, s), 4,59 (2H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 4,48 (2H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 3,52 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,25 (4H, m), 2,44-2,54 (4H, m), 1,78 (6H, s).

15 CLEM: m/z 505.507 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,45 minutos (condición de análisis S)

Sal clorhidrato del compuesto F4-3

20 Se añadió 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo con 1,05 equiv. de ácido clorhídrico 6 N y DMSO y se disolvió en los mismos. Después de liofilizar, la mezcla se cristalizó a partir de etanol que contenía un 25 % de agua para dar sal monoclorhidrato de 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

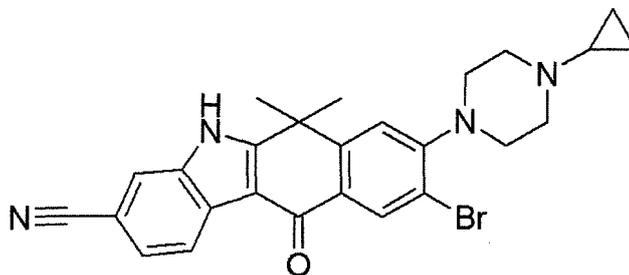
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,91 (1H, a. s), 11,70 (1H, a. s), 8,32-8,29 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,64-7,62 (1H, m), 7,52 (1H, s), 4,89-4,62 (4H, a. m), 3,66-3,39 (1H, m), 3,31-3,05 (8H, a. m), 1,81 (6H, s)

25 CLEM: m/z 505.507 [M+H]⁺

(Ejemplo de producción 20)

30 Compuesto F4-9

9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35

Con la misma condición que en el compuesto B3-32, se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto F3-9 y (1-etoxi-ciclopropilo)-trimetil-silano. RMN ¹H (270 MHz, DMSO-D₆) δ: 8,22-8,30 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1H, s), 3,30 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,11 (4H, s), 2,75 (4H, s), 1,75 (6H, s), 0,47 (2H, d, J = 5,8 Hz), 0,34 (2H, d, J = 5,8 Hz)

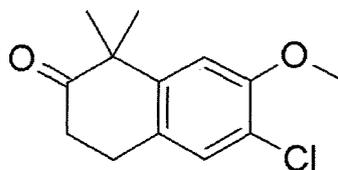
40 CLEM: m/z 489.491 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,68 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de referencia 8)

45 Compuesto I1-1

6-cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona



Se disolvió 7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto A2, 3,37 g, 16,5 mmol) en CH₃CN (82 ml), se añadió con NCS (2,42 g, 1,1 equiv.) y se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó y se obtuvo el compuesto diana después de concentración a presión reducida (sustancia oleosa de color amarillo, 4,45 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,16 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6H, s).

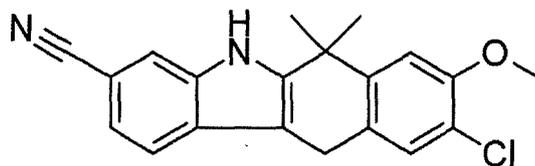
CLEM: m/z 239 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,80 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de referencia 9)

Compuesto I1-2

9-clor0-8-metoxi-6,6-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

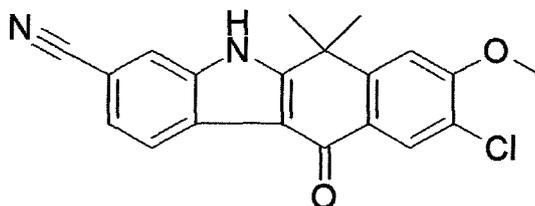


Se disolvieron 6-cloro-7-metoxi-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (compuesto I1-1, 4,45 g, 16,5 mmol) y 3-hidrazinocarbonil (2,63 g, 1,2 equiv.) en TFA (91 ml) y se agitaron a 90 °C durante 3 horas. De acuerdo con la concentración a presión reducida, el TFA se eliminó y los residuos se añadieron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se añadieron con acetato de etilo. Después de agitar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de una mezcla con I1-3 (polvo de color rojo, 6,46 g).

(Ejemplo de producción 21)

Compuesto 13

9-clor0-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A4, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto I1-2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (1H, s), 8,27-8,31 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,00-8,02 (1H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,51 (1H, s), 4,03 (3H, s), 1,80 (6H, s).

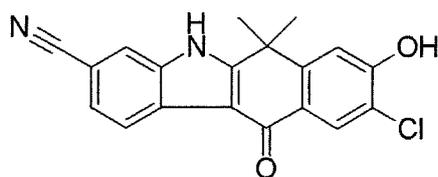
CLEM: m/z 351 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,87 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de producción 22)

Compuesto 14

9-clor0-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E3-2 (9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto E3-1-1, 1,0 g, 2,53 mmol) se disolvió en NMP (10 ml), se añadió con NaOMe (683 mg, 5 equiv.) y 1-biciclodecano (3,0 ml, 5 equiv.) y se agitó a 160 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se añadieron con MeOH, el sólido restante tras disolución se filtró para obtener el compuesto E3-2 (9-bromo-8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (polvo de color amarillo, 1,88 g, 65 %) y el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 13.

CLEM: m/z 337 [M+H]⁺

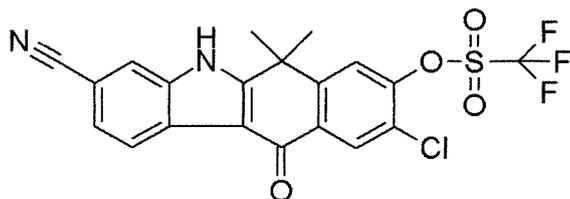
Tiempo de retención de la HPLC: 2,47 minutos (condición de análisis U)

15 (Ejemplo de producción 23)

Compuesto 15

Éster 9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico

20



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 14.

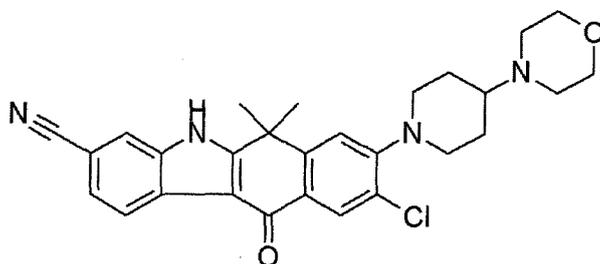
25 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 3,40 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de producción 24)

30 Compuesto 16-4

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 15 y 4-piperidin-4-il-morfolina.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1H, s), 8,28 (1H, d, 8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,59 (1H, d, 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 3,55-3,62 (4H, m), 3,47-3,56 (4H, m), 2,75-2,86 (2H, m), 2,45-2,55 (4H, m), 2,28-2,39 (1H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,52-1,66 (2H, m)

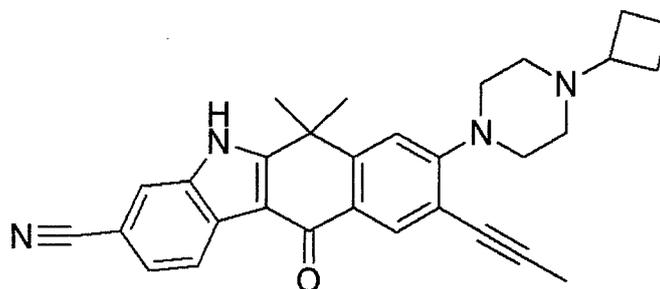
40 CLEM: m/z 489 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,97 minutos (condición de análisis U)

(Ejemplo de producción 25)

45

Compuesto F5-44

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

- 5 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F4-10 en atmósfera de gas propino.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1H, s), 8,30 (1H, d, 7,9 Hz), 8,06 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,59 (1H, d, 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 2,75-2,83 (1H, m), 2,40-2,48 (4H, m), 2,11 (3 H, s), 1,97-2,06 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,62-1,71 (2H, m)
 10 LCMS: m/z 463 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de la HPLC: 2,80 minutos (condición de análisis W)

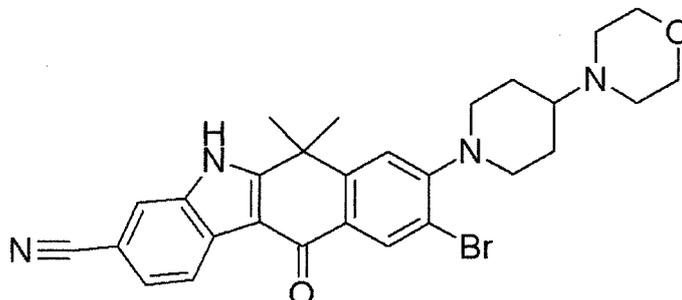
[Ejemplo 282]

- 15 (Ejemplo de producción 26)

Compuesto F3-11

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

20



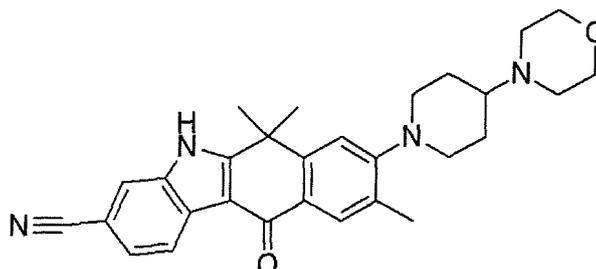
- 25 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F2 y 4-piperidin-4-il morfolina.
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,30-8,24 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,42 (1H, s), 3,66-3,45 (6H, m), 2,80 (2H, t, J=11,1 Hz), 2,38-2,28 (1H, m), 1,96-1,87 (2H, m), 1,75 (6H, s), 1,66-1,56 (2H, m)
 CLEM: m/z 533.535 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de la HPLC: 1,53 minutos (condición de análisis S)

- 30 (Ejemplo de producción 27)

Compuesto F5-51

6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

35



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto F5-47 (en atmósfera de nitrógeno, a la N,N-dimetil formamida (1,5 ml) se le añadió una solución de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto F4-10, 50 mg, 0,099 mmol), trimetil boronato (12 mg, 0,1 equiv.), tetraquis trifenilfosfina paladio (39 mg, 0,2 equiv.) y carbonato potásico (41 mg, 3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. Tras la finalización de la reacción, se vertió agua destilada en la solución de reacción, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto F5-47 (8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (25 mg, 58 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-11.
 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1H, s), 8,33-8,30 (1H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,61-7,58 (1H, m), 7,28 (1H, s), 3,60 (4H, m), 3,32-3,26 (2H, m), 2,79-2,69 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,74 (6H, s), 1,65-1,52 (2H, m), CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

15 Sal de ácido metano sulfónico del compuesto F5-51

Se añadió 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo con 1,05 equiv. de metano ácido sulfónico 2 N y DMSO y se disolvió en los mismos. Después de liofilizar, la mezcla se cristalizó en etanol para dar sal de ácido metano sulfónico de 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.
 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (1H, a., s), 9,60 (1H, a., s), 8,33-8,31 (1H, d, 9,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,61-7,59 (1H, m), 7,31 (1H, s), 4,07-4,04 (2H, m), 3,73-3,67 (2H, m), 3,55-3,40 (8H, m), 3,32-3,26 (1H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,75 (6H, s)
 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺

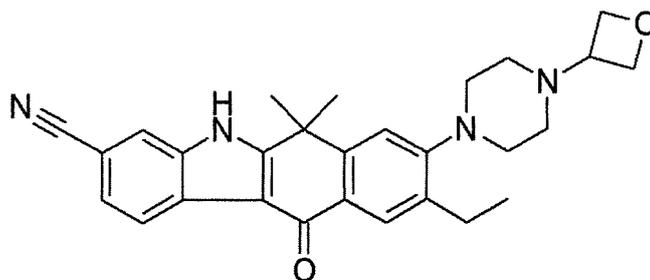
25 Sal clorhidrato de F5-51

Se disolvió F5-51 en 5 v/p de dimetilsulfóxido y 0,37 v/p de solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió 5 v/p de etanol. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal clorhidrato de F5-51.

(Ejemplo de producción 28)

Compuesto F6-4

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



40 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-13-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-16.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (1H, a., s), 8,29 (1H, d, 8,0 Hz), 8,03-7,94 (2H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,38 (1H, s), 4,59-4,47 (4H, m), 3,53-5,47 (1H, m), 3,03-2,97 (2H, m), 2,73-2,62 (2H, m), 1,74 (6H, s), 1,29-1,98 (3H, m)
 CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

45 Tiempo de retención de la HPLC: 1,92 minutos (condición de análisis U)

Sal clorhidrato del compuesto F6-4

50 Se añadió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo con 1,05 equiv. de ácido clorhídrico 6 N y DMSO y se disolvió en los mismos. Después de liofilizar, la mezcla se cristalizó en etanol que contenía un 25 % de agua para dar sal monoclóridato de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (1H, a., s), 11,59 (1H, a., s), 8,33-8,31 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,63-7,61 (1H, m), 7,39 (1H, s), 4,91-4,60 (4H, a. m), 3,58-3,40 (1H, m), 3,31-3,05 (8H, a. m), 2,73 (2H, q, J=7,3), 1,81 (6H, s), 1,29 (3H, t, J=7,3)
 CLEM: m/z 455 [M+H]⁺

55

Sal mesilato de F6-4

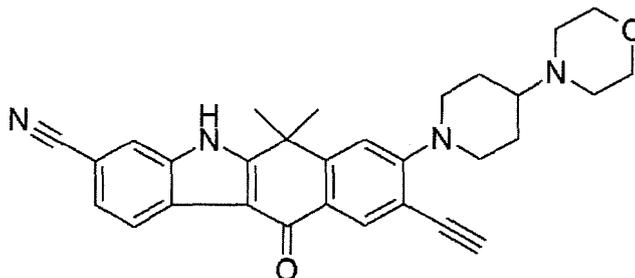
Se disolvió F6-4 en 5 v/p de dimetilsulfóxido y 1,2 v/p de solución acuosa de ácido mesílico (2 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió una mezcla de 3,8 v/p de agua y 1,3 v/p de etanol. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal mesilato de F6-4.

(Ejemplo de producción 29)

Compuesto F5-49

10

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



15 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto F5-43, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-11.

CLEM: m/z 479 [M+H]⁺

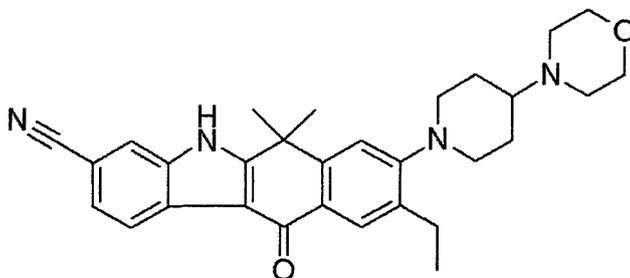
Tiempo de retención de la HPLC: 1,90 minutos (condición de análisis U)

20 (Ejemplo de producción 30)

Compuesto F6-20

25

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-13-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-49.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 12,70 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, s), 3,64-3,57 (4H, m), 3,27-3,18 (2H, m), 2,82-2,66 (4H, m), 2,39-2,28 (1H, m), 1,96-1,87 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,69-1,53 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz)

CLEM: m/z 483 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,98 minutos (condición de análisis U)

35

Sal clorhidrato del compuesto F6-20

Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en una mezcla de 10 v/p de metil etil cetona, 4 v/p de agua y 3 v/p de ácido acético a 60 °C. A la solución disuelta, se le añadió gota a gota 1 v/p de ácido clorhídrico (2 N). Después de agitar a 60 °C durante 30 minutos, se le añadió gota a gota 25 v/p de etanol. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar sal monoclorhidrato de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo. La sal monoclorhidrato de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 12,78 (1H, s), 10,57 (1H, a., s), 8,30 (1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, s), 4,02-3,99 (2H, m), 3,84-3,78 (2H, m), 3,51-3,48 (2H, m), 3,15-3,13 (1H, s), 2,83-2,73 (2H, s), 2,71-2,67 (2H, s), 2,23-2,20 (2H, m), 1,94-1,83 (2H, m), 1,75 (6H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz)

FABMS: m/z 483 [M+H]⁺

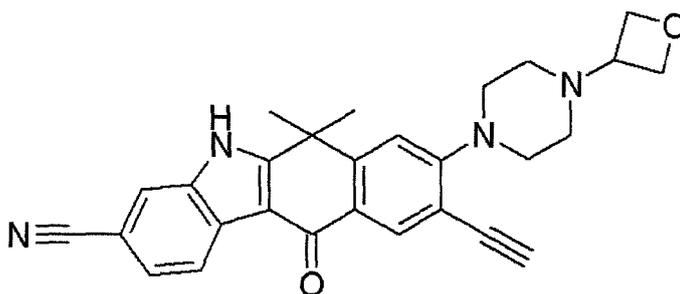
Sal mesilato de F6-20

Se disolvió F6-20 en 33 v/p de dimetil acetamida a 90 °C. La solución disuelta se añadió con 1,2 v/p de solución acuosa de ácido mesílico (2 N) y 168 v/p de acetato de etilo seguido de agitación durante 4 horas. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal monomesilato de F6-20. La sal monomesilato de F6-20 obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

(Ejemplo de producción 31)

Compuesto F5-16

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto F5-43, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F4-3.

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,77 (1H, s a), 8,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,27 (1H, s), 4,59 (2H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 4,51 (1H, s), 4,49 (2H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 3,51 (1H, t, J = 6,6 Hz), 3,35-3,43 (4H, m), 2,43-2,50 (4H, s), 1,78 (6H, s).

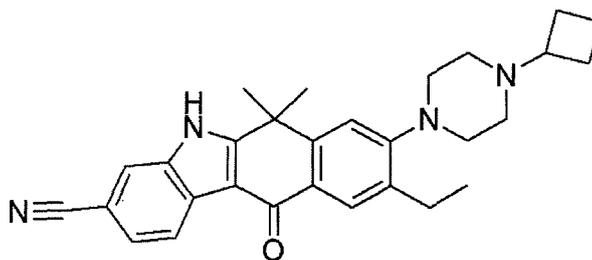
CLEM: m/z 451 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,40 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 32)

Compuesto F6-17

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-13-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-43.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,80 (1H, s), 8,32 (1H, d, 7,9 Hz), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,62 (1H, d, 7,9 Hz), 7,38 (1H, s), 3,78-3,88 (1H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,48-3,54 (2H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,02-3,24 (4H, m), 2,73 (2H, q, 7,3 Hz), 2,30-2,41 (2H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 1,71-1,86 (8H, m), 1,29 (3H, t, 7,3 Hz)

CLEM: m/z 453 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,76 minutos (condición de análisis W)

Sal de ácido metano sulfónico del compuesto F6-17

Se disolvió 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo a temperatura ambiente y se añadió con 6 v/p de DMF y se añadió gota a gota con 1,05 equiv. de una solución acuosa de ácido metano sulfónico (2 M). La solución resultante se añadió gota a gota a 60 v/p de acetonitrilo. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar sal de ácido mono metano sulfónico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ: 12,75 (1H, s), 8,31 (1H, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,59 (1H, d, J =

7,9 Hz), 7,38 (1H, s), 3,58-2,84 (10H, m), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,34 (3H, s), 2,20-2,04 (4H, m), 1,76-1,68 (8H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz)
 FABMS: m/z 453 [M+H]⁺

5 Sal clorhidrato de F6-17

Se disolvió F6-17 en 5 v/p de dimetilsulfóxido y 0,39 v/p de solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió una mezcla de 4,0 v/p de agua y 1,3 v/p de etanol. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal clorhidrato de F6-17.

10

Sal maleato de F6-17

Una mezcla que contenía F6-17 y ácido maleico, que se añadió en una cantidad de 0,38 veces el peso de F6-17, se disolvió en 10 v/p de dimetil acetamida a 80 °C. La solución disuelta se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota con una mezcla de 5,8 v/p de acetona y 5,8 v/p de agua seguido de agitación a temperatura ambiente. se añadieron gota a gota 3,5 v/p de agua más y los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal maleato de F6-17.

15

Sal L-tartrato de F6-17

20

Una mezcla que contenía F6-17 y ácido L-tartárico, que se añadió en una cantidad de 0,51 veces el peso de F6-17, se disolvió en 6 v/p de dimetil acetamida a 80 °C. La solución disuelta se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota con 37 v/p de acetonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche y todo el día. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal tartrato de F6-17. La sal tartrato de F6-17 obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

25

Sal citrato de F6-17

Una mezcla que contenía F6-17 y ácido cítrico, que se añadió en una cantidad de 0,50 veces el peso de F6-17, se disolvió en 6 v/p de dimetil acetamida a 80 °C. La solución disuelta se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota con 12 v/p de acetonitrilo. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal citrato de F6-17. La sal citrato de F6-17 obtenida se pulverizó usando un molino de chorro.

30

Sal malato de F6-17

35

Una mezcla que contenía F6-17 y ácido L-málico, que se añadió en una cantidad de 0,46 veces el peso de F6-17, se disolvió en 8 v/p de dimetil acetamida a 80 °C. La solución disuelta se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota con 62 v/p de acetonitrilo. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal malato de F6-17.

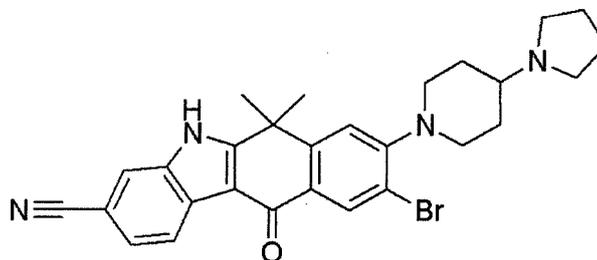
40

(Ejemplo de producción 33)

Compuesto F3-2

45

9-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



50

Con la misma condición que en el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F2 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

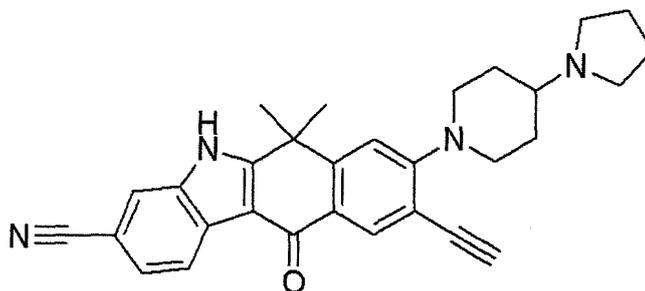
CLEM: m/z 517.519 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,70 minutos (condición de análisis S)

55

(Ejemplo de producción 34)

Compuesto F5-4

9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

- 5 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-2-1, el compuesto E4-2-2 (9-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto E4-2-1, 21,3 mg, 0,05 mmol) e hidruro sódico (3,2 mg, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. Se añadió agua a la solución de reacción y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por HPLC para obtener el compuesto E4-2-2 (9-etinil-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (sólido de color pardo, 9,6 mg, 31 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-2.

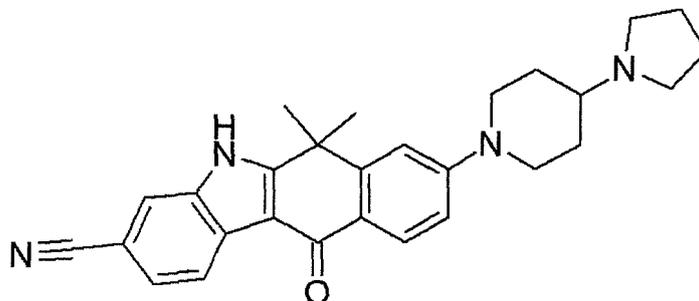
10 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,24 (1H, s), 4,50 (1H, s), 3,70-3,83 (2H, m), 3,34-3,48 (1H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 2,45-2,58 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,51-1,74 (6H, m).

- 15 CLEM: m/z 463 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 1,60 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 35)

- 20 Compuesto B2-4

6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

- 25 Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto B1 y 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

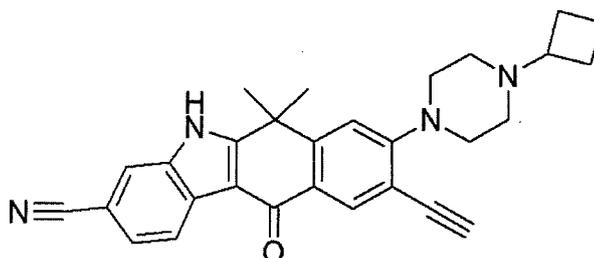
30 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,30 (1H, d, 8,1Hz), 8,01 (1H, d, 8,7Hz), 7,97 (1H, s), 7,56 (1H, d, 8,6Hz), 7,20 (1H, s), 3,94-3,90 (2H, m), 3,30-3,28 (4H, m), 2,95 (2H, t, 11,8Hz), 2,24-2,20 (1H, m), 1,95-1,91 (2H, m), 1,75 (6H, s), 1,70-1,66 (4H, m), 1,54-1,52 (2H, m)

CLEM: m/z 439 [M+H]⁺

(Ejemplo de producción 36)

- 35 Compuesto F5-43

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



5 En atmósfera de nitrógeno, a la suspensión en MeCN (8 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto F4-10, 200 mg, 0,397 mmol), se le añadió etiniltrisopropilsilano (268 mg, 3,0 equiv.), 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (39 mg, 0,2 equiv.), Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (11 mg, 0,1 equiv.) y carbonato de cesio (518 mg, 4,0 equiv.) y la mezcla se agitó y se calentó con la condición de reflujo hasta que se completó la reacción. Tras la finalización de la reacción, se vertió agua destilada en la solución de reacción, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-[(triisopropilsilanil)etininil]-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (179 mg, 74 %). A la solución en THF (6 ml) del compuesto obtenido (179 mg, 0,295 mmol), se le añadió una solución en THF 1 M (710 µl) de fluoruro de tetrabutilamonio y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Tras la finalización de la reacción, se vertió acetato de etilo en la solución de reacción, que se lavó después con agua destilada y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se lavaron con una mezcla de disolventes de etanol y agua destilada para obtener el compuesto del título (67 mg, 92 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,85 (1H, s), 8,31 (1H, d, 7,9 Hz), 8,20 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,62 (1H, d, 7,9 Hz), 7,35 (1H, s), 4,62 (1H, s), 3,94-4,03 (2H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,48-3,54 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 2,96-3,16 (2H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 1,72-1,85 (8H, m)

20 CLEM: m/z 449 [M+H]⁺

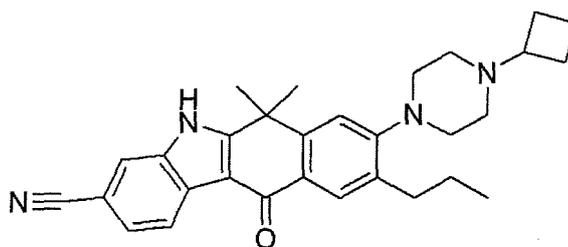
Tiempo de retención de la HPLC: 2,69 minutos (condición de análisis W)

(Ejemplo de producción 37)

25

Compuesto F6-18

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



30

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-13-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-44.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (1H, s), 8,31 (1H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,60 (1H, d, 7,9 Hz), 7,39 (1H, s), 2,92-3,02 (4H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 2,65 (2H, t, 7,3 Hz), 2,38-2,48 (4H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 1,75 (6H, s), 1,62-1,73 (4H, m), 0,97 (3 H, t, 7,3 Hz)

CLEM: m/z 467 [M+H]⁺

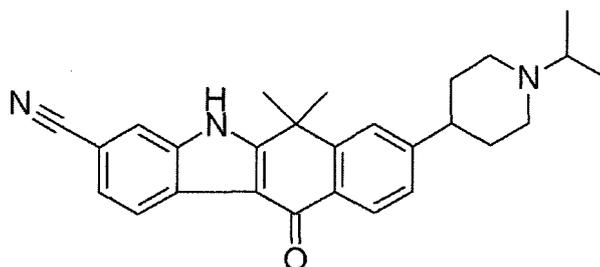
Tiempo de retención de la HPLC: 2,96 minutos (condición de análisis W)

40 (Ejemplo de producción 38)

Compuesto B4-7

8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

45



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-32, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto B3-13-2 y acetona.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,77 (1H, s), 8,32 (1H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, d, 9,1Hz), 7,39 (1H, d, 9,8Hz), 2,93 (2H, d, 11,0Hz), 2,77-2,71 (1H, m), 2,67- 2,62 (1H, m), 2,25 (2H, t, 10,1Hz), 1,80-1,73 (10H, m), 1,02 (6H, d, 6,7 Hz)

CLEM: m/z 412 [M+H]⁺

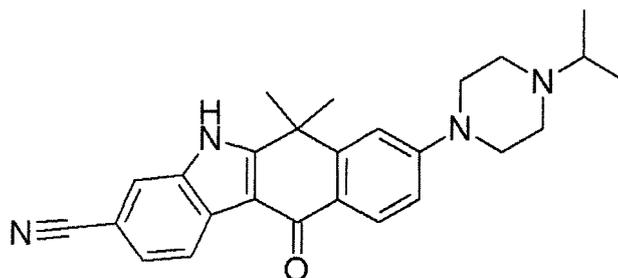
Tiempo de retención de la HPLC: 1,60 minutos (condición de análisis S)

10

(Ejemplo de producción 39)

Compuesto B2-1

15 8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



20 El éster 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilo del ácido trifluoro-metano sulfónico (compuesto B1, 40 mg, 0,0921 mmol) se disolvió en NMP (1 ml) y se añadió con 1-isopropilpiperazina (236 mg, 20 equiv.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se realizó purificación mediante HPLC para obtener el compuesto diana (polvo de color blanco, 12,8 mg, 34 %).

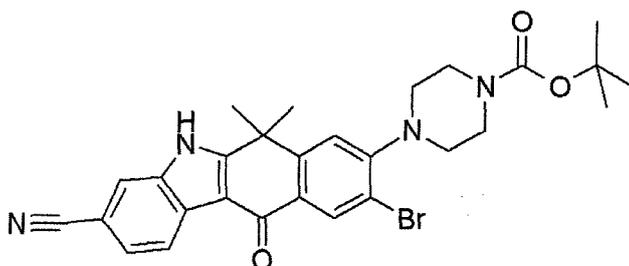
25 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,30 (1H, d, 8,1Hz), 8,03 (1H, d, 8,6Hz), 7,98 (1H, s), 7,56 (1H, d, 8,6Hz), 7,21 (1H, s), 7,04 (1H, d, 9,1Hz), 3,40-3,37 (4H, m), 2,73-2,65 (1H, m), 2,61-2,58 (4H, m), 1,75 (6H, s), 1,02 (6H, d, 6,6 Hz)
LCMS: m/z 413 [M+H]⁺

(Ejemplo de producción 40)

Compuesto F3-10

30

Terc-butil éster del ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico



35

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F2 y *terc*-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico.

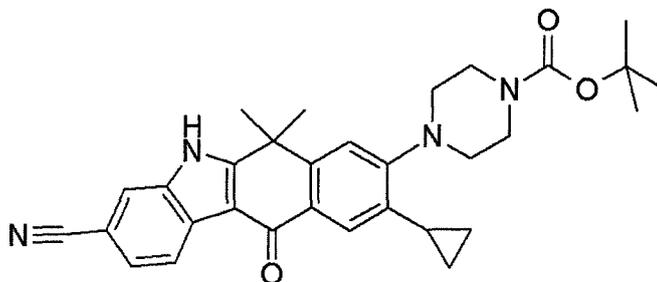
CLEM: m/z 549.551 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 4,61 minutos (condición de análisis W)

(Ejemplo de producción 41)

Compuesto F5-15-1

5

Terc-butil éster del ácido 4-(3-ciano-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazin-1-carboxílico

10

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-7-1 (a 9-bromo-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto E3-1-1, 300 mg, 0,759 mmol), *tert*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (282 mg, 0,911 mmol, 1,2 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 equiv.) y carbonato sódico (241 mg, 2,28 mmol, 3,0 equiv.), se les añadió DME (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se sometió a presión reducida con un tratamiento de ultrasonidos, seguido de llenado con nitrógeno. Este procedimiento se repitió cinco veces para eliminar el aire. La mezcla se agitó a 80 °C durante 80 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó adicionalmente a 80 °C durante 20 minutos. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua y acetato de etilo. Las materias insolubles se filtraron a través de Celite. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración, seguido de concentración a presión reducida para obtener el compuesto E4-7-1 (*tert*-butil éster del ácido 4-(3-ciano-8-metoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico) en forma de un producto en bruto (polvo de color gris), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-10 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,55 (1H, s), 8,28-8,25 (1H, m), 7,98-7,95 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,32 (1H, s), 3,56-3,53 (4H, m), 3,09-3,07 (4H, m), 2,22-2,18 (1H, m), 1,73 (6H, a s), 1,44 (9H, s), 1,08-1,05 (2H, m), 0,77-0,76 (2H, m) CLEM: m/z 511 [M+H]⁺ Tiempo de retención de la HPLC: 4,50 minutos (condición de análisis W)

15

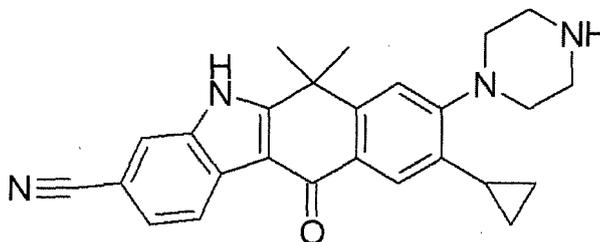
20

25

30

(Ejemplo de producción 42)

Compuesto F5-15-2

9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

35

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto A8-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-15-1.

CLEM: m/z 411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,67 minutos (condición de análisis W)

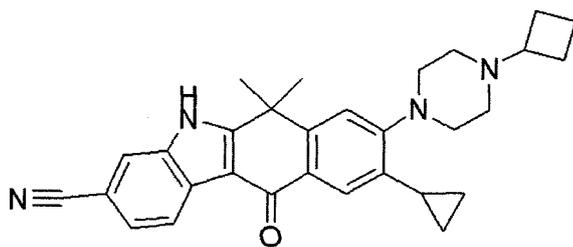
40

(Ejemplo de producción 43)

Compuesto F5-46

45

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-32, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-15-2 y ciclobutanona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23 (1H, d, 8Hz), 7,92 (1H, s a), 7,59 (1H, s), 7,47 (1H, a, d, 8 Hz), 7,28 (1H, s), 3,12 (4H, s a), 2,80 (1H, dddd, 8,8, 8,8 Hz), 2,20-2,13 (1H, m), 2,01 (2H, s a), 1,86-1,68 (10H, m), 1,05 (2H, d, 8Hz), 0,76 (2H, d, 4Hz)

CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,79 minutos (condición de análisis W)

10 Sal clorhidrato del compuesto F5-46

Se añadió 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo con 1,05 equiv. de ácido clorhídrico 6 N y DMSO y se disolvió en los mismos. Después de liofilizar, la mezcla se cristalizó en etanol que contenía un 25 % de agua para dar sal monoclóridato de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12,81 (1H, s), 10,64 (1H, a., s), 8,32-8,29 (1H, m), 8,01 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,61-7,60 (1H, m), 7,33 (1H, s), 4,00-3,39 (6H, m), 3,28-3,02 (3H, m), 2,45-2,05 (5H, m), 1,83-1,77 (8H, m), 1,09-1,07 (2H, m), 0,81-0,80 (2H, m)

CLEM: m/z 465 [M+H]⁺

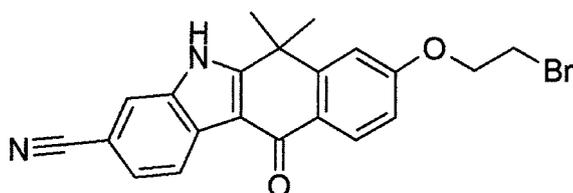
20 Sal mesilato de F5-46

Se disolvió F5-46 en 5 v/p de dimetilsulfóxido y 1,1 v/p de solución acuosa de ácido mesílico (2 N) y después la solución disuelta se sometió a liofilización. Al producto liofilizado, se le añadió 5 v/p de alcohol bencílico. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para dar la sal monomesilato de F5-46.

(Ejemplo de producción 44)

30 Compuesto A7-24

8-(2-bromo-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



35 Con la misma condición que en el compuesto A7-1 (8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto A6, 30 mg, 0,099 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadió con *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (40 mg, 2 equiv.), trifenilfosfina (52 mg, 2 equiv.) y azo dicarboxilato de diisopropilo (43 µl, 2 equiv.) en orden y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto A7-1 (*tert*-butil éster del ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il oxo)-piperidin-1-carboxílico) (37 mg, 76 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto A6 y 2-bromoetanol.

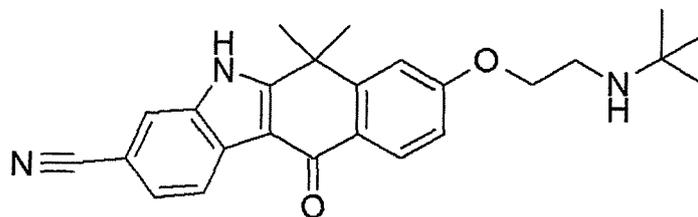
45 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (1H, s a), 8,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,50 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,88 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,77 (6H, s).

CLEM: m/z 409.411 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,48 minutos (condición de análisis S)

50 (Ejemplo de producción 45)

Compuesto A8-10

8-(2-*tert*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

5

Con la misma condición de síntesis que en el compuesto A7-17 (8-hidroxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (compuesto A6, 25 mg, 0,083 mmol) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (1 ml), se añadió con 2-cloroetildietilamina (16 mg, 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (54 mg, 2 equiv.) en orden y se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y los residuos obtenidos después de concentración a presión reducida se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice amino (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto A7-17 (8-(2-dietilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) (11 mg, 32 %), el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto A7-24 y *tert*-butil amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,71 (1H, s), 8,32 (1H, d, 7,9 Hz), 8,15 (1H, d, 9,1 Hz), 8,07 (1 d, 1,8 Hz), 7,60 (1H, dd, 1,8, 7,9 Hz), 7,35 (1H, d, 2,4 Hz), 7,09 (1H, dd, 2,4, 9,1 Hz), 4,16 (2H, t, 6,1 Hz), 2,91 (2H, t, 6,1 Hz), 1,77 (6H, s), 1,08 (9H, s) LCMS: m/z 402 [M+H]⁺ Tiempo de retención de la HPLC: 2,55 minutos (condición de análisis W)

10

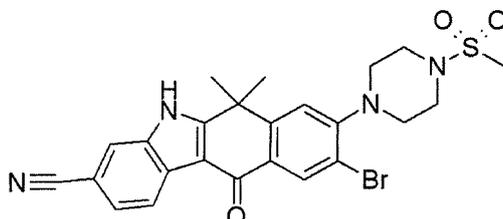
15

20 (Ejemplo de producción 46)

Compuesto F3-3

9-bromo-8-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

25



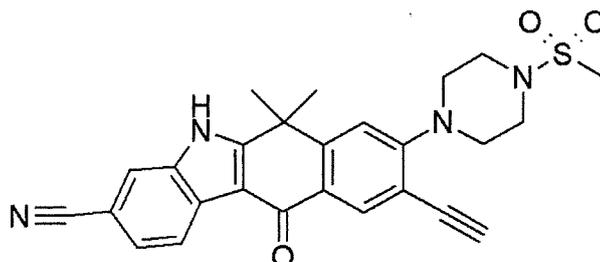
Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F2 y 1-metanosulfonyl piperazina.

30 CLEM: m/z 527, 529 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,48 minutos (condición de análisis S)

(Ejemplo de producción 47)

35 Compuesto F5-1

9-etinil-8-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

40

Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto F5-43, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-3.

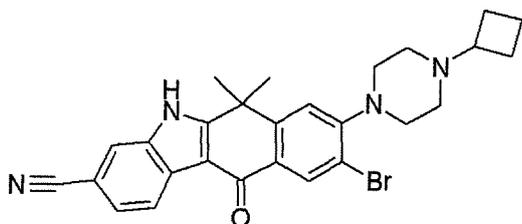
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-D₆) δ: 12,78 (1H, s), 8,31 (1H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 8,19 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 1,4,

0,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,33 (1H, s), 4,55 (1H, s), 3,43 (4H, a), 2,98 (3H, s), 1,79 (6H, s).
 CLEM: m/z 473 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de la HPLC: 2,27 minutos (condición de análisis S)

5 (Ejemplo de producción 48)

Compuesto F4-10

10 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



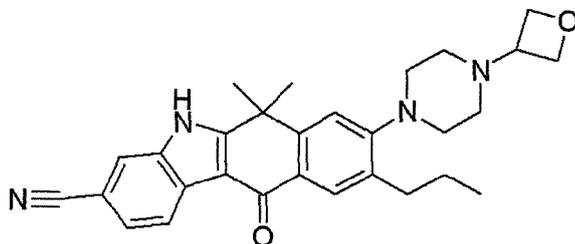
Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-32, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-9 y ciclobutanona.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,23-8,29 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,55 (1H, d, 7,9 Hz), 7,45 (1H, s), 4,04-4,15 (1H, m), 3,10-3,20 (4H, m), 2,39-2,48 (4H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 1,77 (6H, s), 1,61-1,72 (2H, m)
 LCMS: m/z 503, 505 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de la HPLC: 2,78 minutos (condición de análisis W)

20 (Ejemplo de producción 49)

Compuesto F6-8

25 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B3-13-1, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F5-22.

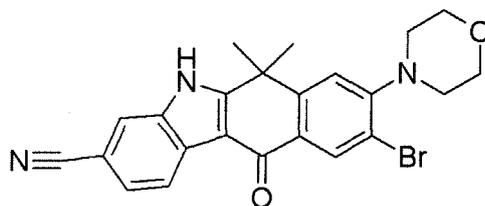
30 RMN ¹H (270 MHz DMSO-D₆) δ: 12,75 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, s), 4,51 (4H, dt, J = 27,7, 6,3 Hz), 3,55-3,49 (1H, m), 3,02-2,96 (4H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,47-2,41 (4H, m), 1,73 (6H, s), 1,70-1,61 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz).
 CLEM: m/z 469 [M+H]⁺
 Tiempo de retención de la HPLC: 1,57 minutos (condición de análisis S)

35

(Ejemplo de producción 50)

Compuesto F3-4

40 9-bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto B2-1, el compuesto del título se sintetizó a

partir del compuesto F2 y morfolina.

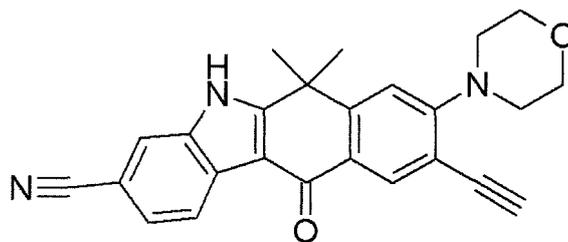
CLEM: m/z 450, 452 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,65 minutos (condición de análisis S)

5 (Ejemplo de producción 51)

Compuesto F5-5

10 9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo



Con la misma condición que en el método para sintetizar el compuesto E4-2-1 y el compuesto E4-2-2, el compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto F3-4.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,82 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, s), 4,53 (1H, s), 3,80 (4H, s), 3,36 (4H, s), 1,79 (6H, s).

CLEM: m/z 396 [M+H]⁺

Tiempo de retención de la HPLC: 2,32 minutos (condición de análisis S)

20 Ejemplos 1 a 269: (Los ejemplos 1-5, 7-15, 19-21, 25-38, 40-43, 45, 47-56, 60-65, 68-72, 74-80, 83, 84, 87, 89, 91-105, 108-111, 114-116, 118-127, 129-135, 137-146, 150, 151, 153, 155, 157-175, 177-181, 183, 184, 187-189, 192-199, 201-205, 207-215, 217, 218, 221, 222, 224-229, 231-239, 242-244, 246-252, 254-259, 268 y 269 son ejemplos de referencia.) Prueba de disolución a escala ultramicro

25 (Materiales)

Los materiales para el compuesto F6-20 (forma libre) se produjeron de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de producción 30 y se usaron. Los aditivos mostrados en la tabla 2 se usaron como aditivos para la formulación.

30 (Preparación de la composición)

Para los ejemplos 1 a 269, el compuesto F6-20 se disolvió en DMSO hasta la concentración de 0,5 mg/ml y se añadió con ácido clorhídrico en el mismo equivalente molar del compuesto F6-20. Después, diversos adyuvantes de disolución que se habían disuelto o dispersado en el disolvente mostrado en la tabla 2 se añadieron al compuesto F6-20 para tener una relación en peso del 100 %. El resultado se liofilizó para obtener una mezcla del compuesto F6-20 y diversos adyuvantes de disolución.

Tabla 2 Adyuvantes de disolución y disolventes para disolverlos

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
1	D-Sorbitol	B Food Science	DMSO
2	D-manitol	Towa Chemical Co. Ltd	DMSO
3	Almidón pregelatinizado	Nippon Starch Chemical Co., Ltd.	DMSO
4	Etilcelulosa	Colorcon	DMSO
5	Almidón carboximetil sódico	DMV	agua
6	Ácido cítrico	Showa Kako Corporation	DMSO
7	Citrato sódico	Showa Kako Corporation	agua
8	Croscarmelosa de sodio	Asahi Kasei Chemicals Corporation	DMSO
9	Celulosa microcristalina	Asahi Kasei Chemicals Corporation	agua
10	Óxido de titanio	Freund Industrial Co., Ltd.	DMSO
11	Ácido esteárico	NOF Corporation	DMSO
12	Estearato de magnesio	Merck & Co., Inc.	DMSO
13	Sacarosa	Ensuiko Sugar Refining	DMSO

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
14	Tocoferol	Eisai Co., Ltd.	DMSO
15	Lactosa	DMV	DMSO
16	Hidroxipropilcelulosa	Nippon Soda Co., Ltd.	DMSO
17	Hidroxipropilmetil celulosa 2910	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	DMSO
18	Esteraril fumarato de sodio	Kimura Sangyo Co., Ltd.	DMSO
19	Propilenglicol	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
20	Povidona	BASF	DMSO
21	Polisorbato 80	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
22	Copolímero de ácido metacrílico LD	Rohm GmbH	DMSO
23	Metil celulosa	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	DMSO
24	Lauril sulfato de sodio	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
25	Ácido ascórbico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
26	Alginato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
27	Edetato disódico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
28	Caramelo	Semba Tohka Industries	DMSO
29	Carmelosa de calcio	Nichirin Chemical Industries, Ltd.	agua
30	Gel de hidróxido de aluminio seco	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	agua
31	Citrato de calcio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
32	Citrato de trietilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
33	Colesterol	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
34	Óxido de magnesio	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
35	Dibutilhidroxi tolueno	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
36	Hidróxido sódico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
37	Alcohol estearílico	NOF Corporation	DMSO
38	Estearato de polioxil 40	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
39	Goma laca purificada	The Japan Shellac Industries, Ltd.	DMSO
40	Alcohol cetosteárico	NOF Corporation	DMSO
41	Aceite de soja	Kaneda	DMSO
42	Hidrogenocarbonato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
43	Carbonato de magnesio	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
44	Deshidroacetato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
45	Triacetina	Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.	DMSO
46	Ácido fumárico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
47	Macrogol 1500	NOF Corporation	DMSO
48	Macrogol 400	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
49	Macrogol 6000	Sanyo Chemical Industries, Ltd.	agua
50	Monolaurato de sorbitán	Kao Corporation	DMSO
51	Sulfato magnésico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
52	Dihidrogenofosfato de sodio	Nacalai Tesque	agua
53	1,3-butilenglicol	Daicel Chemical Industries Ltd.	DMSO
54	2-mercaptobenzoimidazol	Kawaguchi Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
55	β -Ciclodextrina	Funakoshi Co., Ltd.	DMSO
56	Tocoferol	Tama Biochemical Co., Ltd.	DMSO
57	Ácido DL-málico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
58	Éster de L-ascorbato esteárico	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
59	Ácido L-aspártico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
60	L-Glutamina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
61	L-tartrato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
62	L-Fenilalanina	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
63	N-cocoil-L-arginina etil éster-DL-pirrolidoncarboxilato	Ajinomoto Co., Inc.	DMSO
64	Acrilato de etilo • dispersión de copolímero de metil metacrilato	EVONIK	DMSO
65	injerto de acrilato 1000 sobre almidón	Sanyo Chemical Industries, Ltd.	agua
66	Ácido adipico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
67	copolímero de aminoalquil metacrilato E	Rohm GmbH	DMSO
68	Taurina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
69	Goma arábiga en polvo	San-Ei Yakuhin Boeki Co., Ltd.	agua
70	Bisulfito de sodio	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO
71	Sulfito de sodio	Kanto Chemical Co., Inc.	agua
72	Ácido algínico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO/agua
73	Alginato de propilenglicol	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
74	Tioglicerol alfa	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
75	Amoniaco acuoso	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
76	Inositol	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
77	Ácido eritórico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
78	Ácido clorhídrico	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO
79	Clorhidrato de cisteína	Sigma	DMSO
80	Aceite de oliva	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
81	Caseína	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
82	Caseinato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
83	Fructosa	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
84	Cera de carnauba	Freund Corporation	DMSO
85	Polímero de carboxi vinilo	Lubrizol	DMSO
86	Carboximetil etil celulosa	Sanyo Chemical Industries, Ltd.	DMSO
87	Carmelosa	Nichirin Chemical Industries Ltd.	DMSO/agua
88	Agar en polvo	Ina Food Industry Co., Ltd.	DMSO
89	Xilitol	Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.	DMSO
90	Goma guar	San-Ei Yakuhin Boeki Co., Ltd.	DMSO
91	Citrato de sodio monobásico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
92	Citrato de sodio dibásico	Kanto Chemical Co., Inc.	agua
93	Glicina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
94	Ésteres de glicerol de ácidos grasos	Sasol Germany	DMSO
95	Glicerofosfato de calcio	Kanto Chemical Co., Inc.	agua
96	Glucono- δ -lactona	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
97	Ácido glucónico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
98	Gluconato de calcio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
99	Gluconato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
100	Silicato de aluminio y magnesio	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
101	Silicato de calcio	Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.	DMSO
102	Silicato de magnesio	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
103	Silicato de aluminio sintético	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
104	Glicerina concentrada	NOF Corporation	DMSO
105	Jarabe de almidón de maltosa hidrogenado en polvo	Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.	DMSO

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
106	Ácido succínico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
107	Copolividona	BASF	DMSO
108	Aceite de sésamo	Kaneda	DMSO
109	Ácido acético	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
110	Acetato de calcio	Nacalai Tesque	agua
111	Acetato de tocoferol	Eisai Co., Ltd.	DMSO
112	Acetato ftalato de celulosa	Sigma	DMSO
113	Ácido tartárico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
114	Bitartrato de potasio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
115	aceite de cártamo	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
116	Diisopropanolamina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
117	Diocilsulfosuccinato de sodio	Sanyo Chemical Industries, Ltd.	DMSO
118	Aminoacetato de dihidroxi aluminio	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
119	Dimetil polisiloxano	Sigma	DMSO/agua
120	Tartrato de sodio y potasio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
121	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.	DMSO
122	Hidróxido de potasio	Junsei Chemical Co., Ltd.	agua
123	Hidróxido de calcio	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO/agua
124	Hidróxido de magnesio	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
125	Escualano	Mitsuba Trading Co., Ltd.	DMSO
126	Estearato de aluminio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
127	Gelatina purificada	Nippi Inc.	DMSO
128	Zeína	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
129	Sesquioleato de sorbitano	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
130	Cetanol	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
131	Cetomacrogol 1000	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
132	Sebacato de dietilo	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
133	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	Lion Corporation	DMSO
134	Fosfato de calcio tribásico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
135	Lecitina de soja	Tsuji Oil Mill Co., Ltd.	agua
136	Leche desnatada en polvo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO/agua
137	Carbonato de amonio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
138	Carbonato de calcio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
139	Carbonato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
140	Tioglicolato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
141	Dextrano 40	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
142	Dextrina	Nippon Starch Chemical Co., Ltd.	DMSO
143	Almidón	Wako Pure Chemical Industries	DMSO
144	Tragacanto	Suzu Pharmaceutical Co., Ltd.	DMSO
145	Triisopropanolamina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
146	Trietanolamina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
147	Trioleato de sorbitán	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
148	Ácido láctico	Acros	DMSO
149	Lactato de aluminio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
150	Lactato de calcio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
151	Solución de lactato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
152	Palmitato de ácido ascórbico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
153	Hidroxietil celulosa	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
154	Hidroxietil metil celulosa	Tokyo Chemical Co., Ltd.	DMSO
155	Hidroxipropil almidón	Freund Industrial Co., Ltd.	DMSO
156	Acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	DMSO
157	Ftalato de hidroxipropilmetil celulosa	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	DMSO
158	Butóxido de piperonilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
159	Aceite de ricino	Itoh Oil Chemicals Co., Ltd.	DMSO
160	Aceite de girasol	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
161	Pirosulfito de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
162	Ácido fítico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
163	Ftalato de dietilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
164	Ftalato de dibutilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
165	Butilhidroxi anisol	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
166	Butil glicolato de butil ftalilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
167	Glucosa	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
168	Fumarato monosódico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
169	Pululano	Hayashibara Co., Ltd.	DMSO
170	Propionato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
171	Pectina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
172	Benzotriazol	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
173	Ácido bórico	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO
174	Bórax	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
175	Poliacrilato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
176	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	Freund Industrial Co., Ltd.	DMSO
177	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	ADEKA	DMSO
178	polioxietilen (20) polioxipropilen (20) glicol	ADEKA	DMSO
179	Polioxietilen alquil éter	Dai-ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.	DMSO
180	Polioxietilen octil fenil éter	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
181	Aceite de ricino 20 polioxietilen hidrogenado	NOF Corporation	DMSO
182	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
183	Éter de polioxietilen esterarilo	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
184	Polioxietilen cetil éter	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
185	Aceite de ricino polioxil 35	Sigma	DMSO
186	Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	Sigma	agua
187	Polisorbato 20	Nacalai Tesque	DMSO
188	Polisorbato 40	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
189	Polisorbato 60	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
190	Dietil aminoacetato de polivinil acetal	Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation	DMSO
191	Alcohol polivinílico	Japan Vam & Poval Co., Ltd.	DMSO
192	Polibuteno	NOF Corporation	agua
193	Polifosfato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
194	Macrogol 1540	NOF Corporation	DMSO
195	Macrogol 20000	Sanyo Chemical Industries, Ltd.	agua
196	Macrogol 4000	NOF Corporation	DMSO
197	Macrogol 600	NOF Corporation	DMSO
198	Maltitol	Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.	DMSO
199	Maltosa	Hayashibara Shoji Inc.	DMSO
200	Ácido maleico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
201	Jarabe de almidón	Hayashibara Shoji Inc.	DMSO
202	Miristato de isopropilo	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
203	Sulfato sódico anhidro	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
204	Meglumina	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
205	Copolímero de ácido metacrílico L	Rohm GmbH	DMSO
206	Copolímero de ácido metacrílico S	Rohm GmbH	DMSO
207	Aluminometasilicato de magnesio	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO/agua
208	Metafosfato de sodio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
209	ácido metano sulfónico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
210	Aceite de semilla de algodón	Okamura Oil Mill Ltd.	DMSO
211	Monoetanolamina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
212	Monooleato de sorbitano	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
213	Monostearato de sorbitán	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
214	Solución de óxido de lauril dimetilamina	Sigma	DMSO
215	Ácido laúrico dietanolamida	Kao Corporation	DMSO
216	Lauromacrogol	NOF Corporation	DMSO
217	Aceite de cacahuete	Kaneda	DMSO
218	Linolato de isopropilo	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
219	Ácido sulfúrico	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO
220	Sulfato de aluminio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
221	Sulfato de aluminio y potasio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
222	Sulfato de calcio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
223	Ácido fosfórico	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
224	Monohidrogenofosfato de calcio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO/agua
225	Fosfato trisódico	Sigma	DMSO
226	Fosfato de calcio dibásico	Fuji Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO/agua
227	Hidrato de fosfato de sodio dibásico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
228	Fosfato de potasio dibásico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
229	Fosfato de potasio monobásico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
230	Fosfato de calcio monobásico	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
231	Gelatina hidrolizada en polvo	Nippi Inc.	DMSO
232	Dióxido de silicio hidratado	Freund Industrial Co., Ltd.	DMSO
233	Ácido silícico anhidro ligero	Freund Industrial Co., Ltd.	DMSO/agua
234	Almidón parcialmente pregelatinizado	Asahi Kasei Chemicals Corporation	DMSO
235	Galato de propilo	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
236	Amilopectina	Nippon Starch Chemical Co., Ltd.	DMSO
237	Aceite de soja de epoxidación	Kao Corporation	DMSO
238	Acetato de amonio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
239	Hidrato de alúmina magnesia	Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
240	Dodecil benceno sulfonato de sodio	Kao Corporation	DMSO
241	Copolímero de vinil pirrolidona acetato de vinilo	Sigma	DMSO
242	Pentaborato de amonio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
243	Monolaurato de polioxietilen sorbitán	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
244	Acetato sódico anhidro	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
245	Lauroil sarcosinato de sodio	Nikko Chemicals Co., Ltd.	DMSO
246	Polioxietilen lauriléter fosfato de sodio	Nihon Surfactant Kogyo K.K.	DMSO
247	Hidrato de óxido de silicio amorfo	DSL Japan Co., Ltd.	DMSO
248	DL-Alanina	Showa Chemical Industry Co., Ltd.	agua

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Fabricante	Disolvente
249	L-ascorbato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
250	L-aspartato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
251	L-arginina	Kanto Chemical Co., Inc.	agua
252	Clorhidrato de L-Arginina	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
253	Acetil triptófano	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
254	Acetanilida	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
255	Ácido benzoico	Junsei Chemical Co., Ltd.	DMSO
256	Benzoato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
257	Hidroxipropil ciclodextrina	Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.	DMSO
258	Sulfobutil éter de β -ciclodextrina de sodio	CYDEX	DMSO
259	polioxietilen (54) polioxipropilen (39) glicol	ADEKA	DMSO
260	Metil sulfato de sodio	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
261	Etil sulfato de sodio	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	DMSO
262	Butil sulfato de sodio	Sigma	DMSO
263	Octil sulfato de sodio	Sigma	DMSO
264	Decil sulfato de sodio	Kanto Chemical Co., Inc.	DMSO
265	Tetradecil sulfato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
266	Hexadecilsulfato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
267	Octadecil sulfato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO
268	Condroitin sulfato de sodio	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	agua
269	Dodecano	Wako Pure Chemical Industries Ltd.	DMSO

(Ejemplo comparativo 1)

- 5 Para el ejemplo comparativo 1, se disolvió el compuesto F6-20 en DMSO hasta la concentración de 0,5 mg/ml, se añadió con ácido clorhídrico en el mismo equivalente molar del compuesto F6-20 y se liofilizó.

(Ejemplo de prueba 1)

- 10 A los n.^{os} 1 a 269 y el ejemplo comparativo 1, se les añadió FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayunas, E. Galia *et al.* Pharm. Res. 15: 698Y705 (1998)), que es una simulación de fluidos intestinales humanos en ayunas y se agitó con un agitador (nombre comercial: Bio Shaker, fabricado por TAITEC) a una velocidad de agitación de 200 rpm. Después de agitar durante 10 minutos y 240 minutos, respectivamente, la concentración se midió con cromatografía líquida de alta resolución (nombre comercial; UFLC, fabricado por Shimadzu).
- 15 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, se encontró que la solubilidad del compuesto F6-20 se incrementó de manera significativa para ácido cítrico (Ejemplo 6), hidroxipropil celulosa (Ejemplo 16), hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 17), estearil fumarato de sodio (Ejemplo 18), copolímero de metacrilato LD (Ejemplo 22), metil celulosa (Ejemplo 23), lauril sulfato de sodio (Ejemplo 24), estearato de polioxil 40 (Ejemplo 38), goma laca purificada (Ejemplo 39), deshidroacetato de sodio (Ejemplo 44), ácido fumárico (Ejemplo 46), ácido DL-málico (Ejemplo 57), éster de L-ascorbato esteárico (Ejemplo 58), ácido L-aspártico (Ejemplo 59), ácido adípico (Ejemplo 66), copolímero de amino alquilmetacrilato E (Ejemplo 67), éster de propilenglicol alginato (Ejemplo 73), caseína (Ejemplo 81), caseinato de sodio (Ejemplo 82), un polímero de carboxivinilo (Ejemplo 85), carboximetilcelulosa (Ejemplo 86), agar en polvo (Ejemplo 88), goma guar (Ejemplo 90), ácido succínico (Ejemplo 106), copolividona (Ejemplo 107), acetato ftalato de celulosa (Ejemplo 112), ácido tartárico (Ejemplo 113), dioctil sulfosuccinato de sodio (Ejemplo 117), zeína (Ejemplo 128), leche desnatada en polvo (Ejemplo 136), trioleato de sorbitán (Ejemplo 147), ácido láctico (Ejemplo 148), lactato de aluminio (Ejemplo 149), palmitato de ácido ascórbico (Ejemplo 152), hidroxietil-metil celulosa (Ejemplo 154), acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 156), polioxietileno (105) polioxipropilen (5) glicol (Ejemplo 176), aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado (Ejemplo 182), aceite de ricino polioxil 35 (Ejemplo 185), poli(4-estireno sulfonato de sodio) (Ejemplo 186), dietilaminoacetato de polivinilacetato (Ejemplo 190), alcohol polivinílico (Ejemplo 191), ácido maleico (Ejemplo 200), copolímero de metacrilato S (Ejemplo 206), laurumacrogol (Ejemplo 216), ácido sulfúrico (Ejemplo 219), sulfato de aluminio (Ejemplo 220), ácido fosfórico (Ejemplo 223), fosfato de calcio monobásico (Ejemplo 230), dodecibenceno sulfonato de sodio (Ejemplo 240), copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo (Ejemplo 241), lauroilsarcosina de sodio (Ejemplo 245), acetil triptófano (Ejemplo 253), metil sulfato de sodio (Ejemplo 260), etil sulfato de sodio (Ejemplo 261), butil sulfato de sodio (Ejemplo 262), octil sulfato de sodio (Ejemplo 263), decil sulfato de sodio
- 35

(Ejemplo 264), tetradecil sulfato de sodio (Ejemplo 265), hexadecil sulfato de sodio (Ejemplo 266) y octadecil sulfato de sodio (Ejemplo 267).

5 Entre ellos, el efecto fue significativo para ácido cítrico (Ejemplo 6), hidroxipropil celulosa (Ejemplo 16), hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 17), copolímero metacrilato LD (Ejemplo 22), metil celulosa (Ejemplo 23), lauril sulfato de sodio (Ejemplo 24), goma laca purificada (Ejemplo 39), deshidroacetato de sodio (Ejemplo 44), ácido fumárico (Ejemplo 46), ácido DL-málico (Ejemplo 57), éster de L-ascorbato esteárico (Ejemplo 58), ácido L-aspartico (Ejemplo 59), ácido adípico (Ejemplo 66), éster de propilenglicol alginato (Ejemplo 73), caseína (Ejemplo 81), caseinato de sodio (Ejemplo 82), carboximetilcelulosa (Ejemplo 86), ácido succínico (Ejemplo 106), copolividona (Ejemplo 107), dioctil sulfosuccinato de sodio (Ejemplo 117), ácido láctico (Ejemplo 148), lactato de aluminio (Ejemplo 149), palmitato de ácido ascórbico (Ejemplo 152), hidroxietilmetil celulosa (Ejemplo 154), acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 156), aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado (Ejemplo 182), aceite de ricino polioxil 35 (Ejemplo 185), poli(4-estiren sulfonato de sodio) (Ejemplo 186), dietilaminoacetato de polivinilacetil (Ejemplo 190), alcohol polivinílico (Ejemplo 191), copolímero de metacrilato S (Ejemplo 206), lauromacrogol (Ejemplo 216), ácido sulfúrico (Ejemplo 219), sulfato de aluminio (Ejemplo 220), dodecibenceno sulfonato de sodio (Ejemplo 240), copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo (Ejemplo 241), acetil triptófano (Ejemplo 253), decil sulfato de sodio (Ejemplo 264), tetradecil sulfato de sodio (Ejemplo 265) y octadecil sulfato de sodio (Ejemplo 267).

20 Entre ellos, el efecto fue particularmente significativo para ácido cítrico (Ejemplo 6), hidroxipropil celulosa (Ejemplo 16), hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 17), copolímero de metacrilato LD (Ejemplo 22), metil celulosa (Ejemplo 23), lauril sulfato de sodio (Ejemplo 24), goma laca purificada (Ejemplo 39), deshidroacetato de sodio (Ejemplo 44), ácido fumárico (Ejemplo 46), ácido DL-málico (Ejemplo 57), ácido L-aspartico (Ejemplo 59), ácido adípico (Ejemplo 66), éster de propilenglicol alginato (Ejemplo 73), caseinato de sodio (Ejemplo 82), carboximetilcelulosa (Ejemplo 86), ácido succínico (Ejemplo 106), copolividona (Ejemplo 107), dioctil sulfosuccinato de sodio (Ejemplo 117), ácido láctico (Ejemplo 148), lactato de aluminio (Ejemplo 149), hidroxietilmetil celulosa (Ejemplo 154), acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa (Ejemplo 156), poli(4-estiren sulfonato de sodio) (Ejemplo 186), dietilaminoacetato de polivinilacetil (Ejemplo 190), copolímero de metacrilato S (Ejemplo 206), ácido sulfúrico (Ejemplo 219), sulfato de aluminio (Ejemplo 220), copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo (Ejemplo 241) y decil sulfato de sodio (Ejemplo 264).

30

Tabla 3 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-20 (* p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)	Concentración después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 1	No añadido	5,0 ± 2,4	0,8 ± 0,3
1	D-Sorbitol	1,1 ± 0,3	0,6 ± 0,1
2	D-manitol	1,0 ± 0,1	0,5 ± 0,0
3	Almidón pregelatinizado	2,6 ± 0,5	0,5 ± 0,0
4	Etilcelulosa	3,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1
5	Almidón carboximetil sódico	2,0 ± 0,7	0,4 ± 0,1
6	Ácido cítrico	5,1 ± 1,0	3,2 ± 0,1 ***
7	Citrato sódico	1,0 ± 0,3	0,3 ± 0,1
8	Croscarmelosa de sodio	4,1 ± 2,6	1,2 ± 0,1
9	Celulosa microcristalina	4,4 ± 0,7	0,3 ± 0,1
10	Óxido de titanio	2,5 ± 0,3	1,1 ± 0,0
11	Ácido esteárico	1,9 ± 0,8	0,4 ± 0,0
12	Estearato de magnesio	1,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1
13	Sacarosa purificada	1,1 ± 0,2	0,5 ± 0,1
14	Tocoferol	1,9 ± 0,4	0,8 ± 0,1
15	Lactosa	1,3 ± 0,4	0,4 ± 0,0
16	Hidroxipropilcelulosa	9,4 ± 2,5 **	2,9 ± 0,6 ***
17	Hidroxipropilmetil celulosa 2910	7,3 ± 2,1	2,2 ± 0,3 ***
18	Esteraril fumarato de sodio	3,0 ± 0,3	1,3 ± 0,2 *
19	Propilenglicol	1,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2
20	Povidona	5,8 ± 1,3	0,6 ± 0,1

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)	Concentración después de 240 min (µg/ml)
21	Polisorbato 80	2,9 ± 0,8	0,5 ± 0,0
22	Copolímero de ácido metacrílico LD	4,9 ± 0,5	6,0 ± 0,5 ***
23	Metil celulosa	7,2 ± 4,0	2,5 ± 0,0 ***
24	Lauril sulfato de sodio	19,6 ± 2,2 ***	6,3 ± 1,0 ***
25	Ácido ascórbico	1,9 ± 0,6	0,6 ± 0,1
26	Alginato de sodio	4,3 ± 0,4	0,3 ± 0,1
27	Edetato disódico	4,9 ± 2,1	0,3 ± 0,0
28	Caramelo	3,0 ± 0,4	0,8 ± 0,1
29	Carmelosa de calcio	7,5 ± 1,7	0,7 ± 0,1
30	Gel de hidróxido de aluminio seco	3,2 ± 0,3	0,3 ± 0,1
31	Citrato de calcio	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,2
32	Citrato de trietilo	2,1 ± 0,4	0,6 ± 0,0
33	Colesterol	2,3 ± 0,9	0,4 ± 0,1
34	Óxido de magnesio	1,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0
35	Dibutilhidroxi tolueno	2,2 ± 0,3	0,5 ± 0,1
36	Hidróxido sódico	2,2 ± 0,2	0,4 ± 0,3
37	Alcohol estearílico	1,8 ± 0,1	0,6 ± 0,0
38	Estearato de polioxil 40	2,6 ± 0,4	1,4 ± 0,5 *
39	Goma laca purificada	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,3 ***
40	Alcohol cetoestearílico	1,9 ± 0,1	0,3 ± 0,0
41	Aceite de soja	1,5 ± 0,4	0,4 ± 0,0
42	Hidrogenocarbonato de sodio	1,9 ± 0,7	1,1 ± 0,8
43	Carbonato de magnesio	1,5 ± 0,0	0,5 ± 0,2
44	Deshidroacetato de sodio	12,7 ± 1,7 ***	14,8 ± 1,3 ***
45	Triacetina	2,4 ± 0,2	0,4 ± 0,0
46	Ácido fumárico	5,5 ± 0,9	1,9 ± 0,0 ***
47	Macrogol 1500	1,7 ± 0,2	0,6 ± 0,1
48	Macrogol 400	1,7 ± 0,3	0,9 ± 0,1
49	Macrogol 6000	3,8 ± 0,9	0,3 ± 0,1
50	Monolaurato de sorbitán	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,0
51	Sulfato magnésico	2,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1
52	Dihidrogenofosfato de sodio	2,7 ± 0,2	0,3 ± 0,1
53	1,3-butilenglicol	1,3 ± 0,1	0,6 ± 0,0
54	2-mercaptobenzoimidazol	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
55	β-Ciclodextrina	1,1 ± 0,3	0,6 ± 0,1
56	Tocoferol	1,5 ± 0,0	0,9 ± 0,1
57	Ácido DL-málico	5,2 ± 0,6	2,8 ± 0,4 ***
58	Éster de L-ascorbato esteárico	2,6 ± 0,3	1,7 ± 0,2 **
59	Ácido L-aspártico	5,2 ± 1,0	1,8 ± 0,2 ***
60	L-Glutamina	1,6 ± 0,4	0,2 ± 0,1
61	L-tartrato de sodio	4,8 ± 0,4	0,2 ± 0,1
62	L-Fenilalanina	2,7 ± 0,2	0,6 ± 0,1
63	N-cocoil-L-arginina etil éster-DL-pirrolidoncarboxilato	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,0
64	Acrilato de etilo • metil metacrilato	1,4 ± 0,0	0,7 ± 0,2

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)		Concentración después de 240 min (µg/ml)	
	dispersión de copolímero	±		±	
65	injerto de acrilato 1000 sobre almidón	1,8	± 0,8	0,4	± 0,2
66	Ácido adípico	5,4	± 0,6	1,9	± 0,2 ***
67	copolímero de aminoalquil metacrilato E	2,8	± 1,0	1,3	± 0,2 *
68	Taurina	1,1	± 0,2	0,6	± 0,1
69	Goma arábica en polvo	7,2	± 2,3	0,6	± 0,1
70	Bisulfito de sodio	3,3	± 0,3	0,9	± 0,1
71	Sulfito de sodio	2,8	± 1,2	0,6	± 0,1
72	Ácido algínico	2,4	± 1,1	1,0	± 0,4
73	Alginato de propilenglicol	15,7	± 0,5 ***	1,1	± 0,2
74	Tioglicerol alfa	1,5	± 0,3	0,7	± 0,2
75	Amoniaco acuoso	1,3	± 0,2	0,4	± 0,0
76	Inositol	1,2	± 0,1	0,5	± 0,0
77	Ácido eritórbico	1,2	± 0,1	0,5	± 0,0
78	Ácido clorhídrico	1,4	± 0,2	0,6	± 0,1
79	Clorhidrato de cisteína	2,3	± 0,2	1,1	± 0,1
80	Aceite de oliva	1,7	± 0,5	0,8	± 0,0
81	Caseína	14,1	± 2,5 ***	7,1	± 0,9 **
82	Caseinato de sodio	17,1	± 3,0 ***	15,8	± 4,8 ***
83	Fructosa	0,7	± 0,1	0,7	± 0,2
84	Cera de carnauba	2,8	± 0,5	2,0	± 2,1
85	Polímero de carboxi vinilo	7,4	± 0,4 *	1,1	± 0,2
86	Carboximetil etil celulosa	8,7	± 3,1	9,5	± 2,2 ***
87	Carmelosa	1,9	± 0,3	0,9	± 0,1
88	Agar en polvo	3,2	± 0,1	1,3	± 0,1 *
89	Xilitol	1,3	± 0,1	0,5	± 0,0
90	Goma guar	2,8	± 0,3	1,3	± 0,1 *
91	Citrato de sodio monobásico	4,1	± 0,6	0,7	± 0,1
92	Citrato de sodio dibásico	2,2	± 0,5	0,9	± 0,3
93	Glicina	2,7	± 1,2	0,4	± 0,0
94	Ésteres de glicerol de ácidos grasos	1,1	± 0,1	0,5	± 0,1
95	Glicerofosfato de calcio	0,9	± 0,1	0,3	± 0,0
96	Glucono-δ-lactona	1,6	± 0,5	0,7	± 0,0
97	Ácido glucónico	1,0	± 0,1	3,3	± 2,0
98	Gluconato de calcio	2,3	± 0,9	0,3	± 0,1
99	Gluconato de sodio	5,7	± 0,6	0,5	± 0,2
100	Aluminosilicato de magnesio	2,2	± 0,1	0,5	± 0,1
101	Silicato de calcio	3,1	± 1,2	0,5	± 0,2
102	Silicato de magnesio	2,8	± 0,9	0,7	± 0,2
103	Silicato de aluminio sintético	2,2	± 0,5	0,5	± 0,1
104	Glicerina concentrada	0,9	± 0,0	1,9	± 1,3
105	Jarabe de almidón de maltosa hidrogenado en polvo	0,8	± 0,1	0,6	± 0,1
106	Ácido succínico	5,6	± 0,5	3,8	± 0,2 ***
107	Copolividona	14,1	± 2,7 ***	2,0	± 0,1 ***
108	Aceite de sésamo	0,8	± 0,1	1,0	± 0,1

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)	Concentración después de 240 min (µg/ml)
109	Ácido acético	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,0
110	Acetato de calcio	2,5 ± 1,1	0,5 ± 0,1
111	Acetato de tocoferol	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
112	Acetato ftalato de celulosa	5,4 ± 0,6	19,0 ± 5,1 *
113	Ácido tartárico	3,3 ± 0,5	1,4 ± 0,2 *
114	Bitartrato de potasio	5,1 ± 0,8	0,4 ± 0,2
115	aceite de cártamo	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1
116	Diisopropanolamina	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1
117	Diocilsulfosuccinato de sodio	4,9 ± 1,7	2,3 ± 0,1 ***
118	Aminoacetato de dihidroxi aluminio	1,8 ± 0,2	0,4 ± 0,1
119	Dimetil polisiloxano	1,6 ± 0,3	0,8 ± 0,1
120	Tartrato de sodio y potasio	4,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1
121	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	2,4 ± 0,2	0,8 ± 0,1
122	Hidróxido de potasio	3,4 ± 0,5	0,2 ± 0,1
123	Hidróxido de calcio	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1
124	Hidróxido de magnesio	1,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1
125	Escualano	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,3
126	Estearato de aluminio	2,3 ± 0,5	0,6 ± 0,0
127	Gelatina purificada	1,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3
128	Zeína	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,3 *
129	Sesquioleato de sorbitano	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2
130	Cetanol	1,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1
131	Cetomacrogol 1000	4,5 ± 0,5	0,7 ± 0,1
132	Sebacato de dietilo	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,0
133	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,0
134	Fosfato de calcio tribásico	5,0 ± 1,8	0,6 ± 0,1
135	Lecitina de soja	7,0 ± 1,4	0,4 ± 0,2
136	Leche desnatada en polvo	7,3 ± 3,3	10,0 ± 2,0 *
137	Carbonato de amonio	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,1
138	Carbonato de calcio	2,1 ± 0,4	0,5 ± 0,1
139	Carbonato de sodio	2,5 ± 1,0	0,8 ± 0,2
140	Tioglicolato de sodio	3,5 ± 0,2	0,3 ± 0,0
141	Dextrano 40	3,9 ± 1,0	0,4 ± 0,0
142	Dextrina	2,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1
143	Almidón	2,6 ± 0,3	1,0 ± 0,1
144	Tragacanto	6,7 ± 6,0	0,5 ± 0,1
145	Triisopropanolamina	0,2 ± 0,0	0,5 ± 0,1
146	Trietanolamina	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,0
147	Trioleato de sorbitán	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,1 *
148	Ácido láctico	2,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2 ***
149	Lactato de aluminio	3,5 ± 0,7	2,5 ± 0,3 ***
150	Lactato de calcio	1,9 ± 0,2	0,5 ± 0,1
151	Solución de lactato de sodio	1,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1
152	Palmitato de ácido ascórbico	3,6 ± 0,2	1,8 ± 0,2 **
153	Hidroxietil celulosa	1,8 ± 0,2	0,6 ± 0,1

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)		Concentración después de 240 min (µg/ml)	
154	Metil hidroxil etil celulosa	4,3	± 1,2	4,3	± 0,7 ***
155	Hidroxipropil almidón	1,5	± 0,2	0,6	± 0,1
156	Acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa	6,1	± 1,3	16,0	± 3,5 ***
157	Ftalato de hidroxipropilmetil celulosa	7,6	± 3,2	2,8	± 1,4
158	Butóxido de piperonilo	1,7	± 0,3	0,6	± 0,0
159	Aceite de ricino	1,4	± 0,3	0,4	± 0,1
160	Aceite de girasol	1,8	± 0,2	0,4	± 0,1
161	Pirosulfito de sodio	3,4	± 0,2	0,8	± 0,0
162	Ácido fítico	4,9	± 0,2	1,2	± 0,1
163	Ftalato de dietilo	0,9	± 0,0	0,5	± 0,0
164	Ftalato de dibutilo	0,9	± 0,1	0,4	± 0,1
165	Butilhidroxi anisol	1,3	± 0,1	0,5	± 0,1
166	Butil glicolato de butil ftalilo	0,7	± 0,0	0,5	± 0,1
167	Glucosa	0,8	± 0,1	0,5	± 0,0
168	Fumarato monosódico	6,8	± 1,6	0,5	± 0,0
169	Pululano	1,5	± 0,3	0,5	± 0,0
170	Propionato de sodio	0,7	± 0,1	0,4	± 0,1
171	Pectina	2,5	± 1,7	0,5	± 0,2
172	Benzotriazol	1,0	± 0,3	0,7	± 0,0
173	Ácido bórico	0,7	± 0,1	0,4	± 0,0
174	Bórax	1,0	± 0,1	0,5	± 0,1
175	Poliacrilato de sodio	2,4	± 0,5	0,5	± 0,2
176	Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	1,7	± 0,1	4,9	± 1,7 *
177	Polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	0,7	± 0,1	0,5	± 0,1
178	Polioxietilen (20) polioxipropilen (20) glicol	2,2	± 0,1	0,7	± 0,1
179	Polioxietilen alquil éter	1,5	± 0,1	0,6	± 0,1
180	Polioxietilen octil fenil éter	1,0	± 0,3	0,6	± 0,0
181	Aceite de ricino 20 polioxietilen hidrogenado	1,8	± 0,2	1,4	± 0,9
182	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	3,3	± 0,5	1,8	± 0,3 **
183	Éter de polioxietilen esterarilo	1,1	± 0,2	0,3	± 0,0
184	Polioxietilen cetil éter	1,8	± 0,3	0,4	± 0,0
185	Aceite de ricino polioxil 35	4,5	± 0,5	2,2	± 0,6 **
186	Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	11,2	± 2,3 ***	63,7	± 14,6 ***
187	Polisorbato 20	2,4	± 0,5	0,5	± 0,1
188	Polisorbato 40	3,1	± 0,2	0,8	± 0,1
189	Polisorbato 60	2,5	± 0,1	0,7	± 0,1
190	Dietil aminoacetato de polivinil acetal	8,4	± 1,1 *	11,2	± 0,3 ***
191	Alcohol polivinílico	1,7	± 0,6	1,5	± 0,2 **
192	Polibuteno	4,4	± 1,8	0,5	± 0,0
193	Polifosfato de sodio	1,5	± 0,5	0,7	± 0,4
194	Macrogol 1540	2,1	± 0,1	0,5	± 0,1
195	Macrogol 20000	2,6	± 0,3	0,5	± 0,1

ES 2 769 550 T3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)	Concentración después de 240 min (µg/ml)
196	Macrogol 4000	2,0 ± 0,2	0,4 ± 0,1
197	Macrogol 600	1,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
198	Maltitol	0,8 ± 0,0	0,5 ± 0,0
199	Maltosa	0,9 ± 0,1	0,5 ± 0,1
200	Ácido maleico	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,1 *
201	Jarabe de almidón	1,3 ± 0,1	0,4 ± 0,0
202	Miristato de isopropilo	1,3 ± 0,0	0,4 ± 0,1
203	Sulfato sódico anhidro	1,6 ± 0,8	0,4 ± 0,1
204	Meglumina	1,0 ± 0,1	0,4 ± 0,0
205	Copolímero de ácido metacrílico L	5,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1
206	Copolímero de ácido metacrílico S	2,3 ± 0,6	6,6 ± 0,4 ***
207	Aluminometasilicato de magnesio	2,9 ± 0,7	0,7 ± 0,1
208	Metafosfato de sodio	1,2 ± 0,1	0,5 ± 0,0
209	ácido metano sulfónico	4,9 ± 0,9	1,1 ± 0,5
210	Aceite de semilla de algodón	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,0
211	Monoetanolamina	1,1 ± 0,0	0,4 ± 0,0
212	Monooleato de sorbitano	1,0 ± 0,3	0,5 ± 0,1
213	Monostearato de sorbitán	1,5 ± 0,2	0,4 ± 0,0
214	Solución de óxido de lauril dimetilamina	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,0
215	Ácido láurico dietanolamida	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
216	Lauromacrogol	10,1 ± 2,3 **	0,8 ± 0,0
217	Aceite de cacahuete	0,8 ± 0,0	0,4 ± 0,1
218	Linolato de isopropilo	0,9 ± 0,1	0,5 ± 0,1
219	Ácido sulfúrico	12,5 ± 2,2 ***	3,0 ± 0,0 ***
220	Sulfato de aluminio	5,7 ± 0,5	3,5 ± 0,6 ***
221	Sulfato de aluminio y potasio	2,0 ± 0,5	0,8 ± 0,0
222	Sulfato de calcio	5,3 ± 0,4	0,7 ± 0,4
223	Ácido fosfórico	3,8 ± 1,1	1,3 ± 0,2 *
224	Monohidrogenofosfato de potasio	1,8 ± 0,3	0,6 ± 0,1
225	Fosfato trisódico	1,5 ± 0,3	0,5 ± 0,1
226	Fosfato de calcio dibásico	1,6 ± 0,3	0,6 ± 0,0
227	Hidrato de fosfato de sodio dibásico	1,2 ± 0,0	1,2 ± 0,8
228	Fosfato de potasio dibásico	1,1 ± 0,3	0,7 ± 0,1
229	Fosfato de potasio monobásico	1,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2
230	Fosfato de calcio monobásico	4,5 ± 0,0	1,5 ± 0,6 *
231	Gelatina hidrolizada en polvo	3,3 ± 0,1	0,6 ± 0,1
232	Dióxido de silicio hidratado	1,1 ± 0,1	0,6 ± 0,1
233	Ácido silícico anhidro ligero	1,8 ± 0,3	0,7 ± 0,4
234	Almidón parcialmente pregelatinizado	1,3 ± 0,0	0,5 ± 0,1
235	Galato de propilo	4,9 ± 0,7	0,7 ± 0,1
236	Amilopectina	1,2 ± 0,1	5,5 ± 2,9
237	Aceite de soja de epoxidación	0,5 ± 0,0	0,7 ± 0,1
238	Acetato de amonio	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1
239	Hidrato de alúmina magnesia	3,9 ± 1,5	0,4 ± 0,0
240	Dodecil benceno sulfonato de sodio	4,5 ± 1,1	2,1 ± 0,4 **

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración después de 10 min (µg/ml)			Concentración después de 240 min (µg/ml)		
241	Copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo	14,7	±	4,1 ***	2,0	±	0,8
242	Pentaborato de amonio	0,6	±	0,0	5,5	±	3,1
243	Monolaurato de polioxietilen sorbitán	1,6	±	0,2	0,5	±	0,1
244	Acetato sódico anhidro	1,5	±	0,2	0,2	±	0,1
245	N-lauroil sarcosinato de sodio	5,4	±	0,5	1,3	±	0,1 *
246	Polioxietilen lauriléter fosfato de sodio	3,6	±	1,0	0,7	±	0,0
247	Hidrato de óxido de silicio amorfo	2,5	±	0,7	0,5	±	0,0
248	DL-Alanina	3,6	±	1,7	0,7	±	0,4
249	L-ascorbato de sodio	1,1	±	0,1	1,7	±	1,2
250	L-aspartato de sodio	1,3	±	0,3	0,4	±	0,2
251	L-arginina	1,5	±	0,6	0,4	±	0,1
252	Clorhidrato de L-Arginina	1,1	±	0,2	1,0	±	0,4
253	Acetil triptófano	3,9	±	0,7	1,5	±	0,1 **
254	Acetanilida	0,6	±	0,0	1,1	±	0,1
255	Ácido benzoico	2,8	±	0,2	1,3	±	0,5
256	Benzoato de sodio	1,1	±	0,4	0,4	±	0,2
257	Hidroxiopropil ciclodextrina	2,1	±	0,2	0,4	±	0,1
258	Sulfobutil éter de β-ciclodextrina de sodio	2,4	±	0,4	0,6	±	0,3
259	Polioxietilen (54) polioxipropilen (39) glicol	3,7	±	0,8	0,8	±	0,1
260	Metil sulfato sódico	1,0	±	0,1	1,5	±	0,3 *
261	Etil sulfato sódico	0,9	±	0,0	1,3	±	0,2 *
262	Butil sulfato sódico	2,4	±	0,5	1,3	±	0,3 *
263	Octil sulfato sódico	4,2	±	0,4	1,3	±	0,1 *
264	Decil sulfato sódico	18,8	±	2,0 ***	3,4	±	0,4 ***
265	Tetradecil sulfato sódico	46,5	±	17,9 **	19,8	±	9,0 **
266	Hexadecil sulfato sódico	32,1	±	18,3 *	13,2	±	8,3 *
267	Octadecil sulfato sódico	20,9	±	7,1 **	8,1	±	2,8 **
268	Condroitín sulfato de sodio	3,0	±	1,0	0,5	±	0,1
269	Dodecano	2,3	±	0,3	0,8	±	0,1

(Ejemplos 270 to 281)

(Materiales)

5

Se obtuvo cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 de acuerdo con un método generalmente conocido en la técnica (por ejemplo, el método descrito en el ejemplo de producción 30). Para los ejemplos 270 a 281, se preparó el cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 de acuerdo con el método de mezcla en seco usando mortero de ágata y mano de mortero con la fórmula mostrada en las tablas 4 a 8. Se utilizó lauril sulfato de sodio pasado con malla de 100. En cuanto al ejemplo comparativo 2, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 y lactosa entre sí a una relación en peso de 1 : 9.

10

Ejemplo de ensayo 2 (prueba de disolución a pequeña escala)

15

Para la prueba de disolución a pequeña escala (R. Takano *et al*, Pharm. Res. 23: 1144-1156 (2006)), se usó un probador de disolución a pequeña escala (Vankel Technologies, Inc.) y se determinaron las solubilidades en FaSSIF a 37 °C con una velocidad de agitación de 50 rpm. Para cada muestra de ensayo, se midió la concentración del compuesto F6-20 en FaSSIF después de intervalos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

(Ejemplos 270 to 272)

5 Usando los ejemplos 270 a 272 mostrados en la tabla 4 y el anterior ejemplo comparativo 2, se determinó el efecto de la cantidad añadida de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, se encontró que la solubilidad del compuesto F6-20 mejora en relación con la cantidad añadida de laurilsulfato de sodio tal como se muestra en la FIG. 1.

Tabla 4

	Ejemplo 270	Ejemplo 271	Ejemplo 272
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	20,0 %	20,0 %	20,0 %
Lactosa hidratada	60,0 %	75,0 %	79,0 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	5,0 %	1,0 %

10

(Ejemplos 273 to 275)

15 Usando los ejemplos 273 a 275 mostrados en la tabla 5 y el ejemplo comparativo 2 anterior, se determinó el efecto de diversos polímeros de celulosa en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, se encontró que, entre los diversos polímeros de celulosa, HPC muestra el efecto más excelente de aumento de la solubilidad del compuesto F6-20 tal como se muestra en la FIG. 2, incluso aunque sea ligeramente.

Tabla 5

	Ejemplo 273	Ejemplo 274	Ejemplo 275
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	21,5 %	21,5 %	21,5 %
Lactosa hidratada	67,5 %	67,5 %	67,5 %
Lauril sulfato de sodio	1,0 %	1,0 %	1,0 %
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Metil celulosa	5,0 %	0,0 %	0,0 %
Hidroxipropilmetil celulosa	0,0 %	5,0 %	0,0 %
Hidroxipropilcelulosa	0,0 %	0,0 %	5,0 %

20 **(Ejemplos 276 to 278)**

25 Usando los ejemplos 276 a 278 mostrados en la tabla 6 y el ejemplo comparativo 2 anterior, el efecto de la cantidad añadida de HPC en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, se encontró que los ejemplos 276 a 278 tienen mayor solubilidad que el ejemplo comparativo 2 mostrado en la FIG. 3. Por lo tanto, al menos añadiendo el HPC en una cantidad del 25 al 100 % en peso en comparación con el compuesto F6-20, se puede obtener el efecto de mejora de la solubilidad.

Tabla 6

	Ejemplo 276	Ejemplo 277	Ejemplo 278
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	21,5 %	21,5 %	21,5 %
Lactosa hidratada	68,5 %	63,5 %	53,5 %
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Hidroxipropilcelulosa	5,0 %	10,0 %	20,0 %

30 **(Ejemplo 279)**

35 Usando el ejemplo 279 mostrado en la tabla 7, se determinó la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 cuando se le añadió SLS y HPC. Como resultado, tal como se ilustra en la FIG. 4, se encontró que la solubilidad era mayor que la del ejemplo 276 en el que solamente se le añadió HPC y la mayor solubilidad se mantuvo en comparación con el ejemplo 270 en el que solamente se añadió SLS.

Tabla 7

	Ejemplo 279
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	21,5 %
Lactosa hidratada	48,5 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %

(continuación)

	Ejemplo 279
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,0 %
Hidroxipropilcelulosa	5,0 %

(Ejemplos 280 to 281)

5 Usando los ejemplos 280 a 281 mostrados en la tabla 8 y el ejemplo comparativo 2 anterior, se determinó el efecto de la diferencia en el método de fabricación en la solubilidad del cristal de la sal clorhidrato del compuesto F6-20. Con respecto al método de mezcla en seco, el cristal de sal de clorhidrato del compuesto F6-20 y cada ingrediente de la fórmula se mezclaron usando un mortero de ágata y una mano de mortero. En cuanto al método de granulación en húmedo, se mezclaron los adyuvantes de disolución distintos de estearato de magnesio y el compuesto F6-20 usando un mortero de ágata y una mano de mortero. Después de añadir agua gota a gota, el polvo

10 húmedo se sometió a granulación usando una malla con una apertura de tamiz de 850 µm. Después de secar a 60 °C durante 3 horas, se realizó la regulación del tamaño de partícula usando otra vez una malla de 850 µm. Como resultado, se encontró que no hay una diferencia significativa en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 entre los distintos métodos de producción, tal como se muestra en la FIG. 5. Por lo tanto, se

15 mostró que el efecto de mejora de la solubilidad por SLS y el polímero no depende del método de producción.

Tabla 8

	Ejemplo 280	Ejemplo 281
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	20,0 %	20,0 %
Lactosa hidratada	41,5 %	41,5 %
Celulosa microcristalina	20,0 %	20,0 %
Croscarmelosa de sodio	3,0 %	3,0 %
Hidroxipropilcelulosa	5,0 %	5,0 %
Lauril sulfato de sodio	10,0 %	10,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %
Método de producción	Mezcla en seco	Granulación en húmedo

(Ejemplos 282 to 284)

20 Para los ejemplos 282 a 284 y el ejemplo comparativo 3, se usó el cristal de sal mesilato del compuesto F6-20 en la preparación del compuesto de acuerdo con el método de producción en seco usando mortero de ágata y mano de mortero con la fórmula mostrada en la tabla 9. En cuanto al ejemplo comparativo 3, se mezclaron el cristal de sal mesilato del compuesto F6-20 y lactosa entre sí a una relación en peso de 1 : 9. Se determinó el efecto de la cantidad añadida de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-

25 20. Como resultado, se encontró que la solubilidad de la sal mesilato del compuesto F6-20 mesilato mejoró en relación con la cantidad añadida de laurilsulfato de sodio tal como se muestra en la FIG. 6.

Tabla 9

	Ejemplo 282	Ejemplo 283	Ejemplo 284
Sal mesilato del compuesto F6-20	20,0 %	20,0 %	20,0 %
Lactosa hidratada	60,0 %	75,0 %	79,0 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	5,0 %	1,0 %

(Ejemplo 285)

30 Se determinó la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-20 en el caso en el que se añadieron SLS y HPC usando el ejemplo 285 mostrado en la tabla 10 y el ejemplo comparativo 3 anterior. Como resultado, se encontró que la alta solubilidad se obtuvo añadiendo SLS y HPC, tal como se muestra en la FIG. 7.

35

Tabla 10

	Ejemplo 285
Sal mesilato del compuesto F6-20	24,0 %
Lactosa hidratada	46,0 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %

(continuación)

	Ejemplo 285
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,0 %
Hidroxipropilcelulosa	5,0 %

(Ejemplos 286 to 298)

5 Para el ejemplo comparativo 4 y los ejemplos 286 a 298 (294 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto B4-8 (ejemplo de producción 12) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Tabla 11 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto B4-8

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)		Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)	
Ejemplo comparativo 4	No añadido	8,3	± 1,5	3,8	± 2,6
286	Metil celulosa	5,8	± 1,3	1,9	± 0,6
287	Hidroxipropilmetil celulosa	6,8	± 0,9	1,4	± 0,1
288	Hidroxipropilcelulosa	14,2	± 3,2 *	3,2	± 2,7
289	Povidona	4,8	± 0,4	1,1	± 0,3
290	Macrogol 6000	3,8	± 0,2	0,9	± 0,1
291	Monoestearato de glicerina	4,8	± 0,8	1,5	± 0,1
292	Lauril sulfato de sodio	31,7	± 7,3 **	7,2	± 1,0
293	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	6,8	± 2,7	3,5	± 2,0
294	Estearato de polioxil 40	5,6	± 1,2	2,3	± 0,2
295	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	4,6	± 0,3	1,6	± 0,1
296	Aceite de ricino 60 polioxietilén hidrogenado	3,3	± 0,1	2,7	± 0,5
297	polioxietilén (105) polioxipropilén (5) glicol	4,1	± 0,4	3,5	± 0,6
298	polioxietilén (160) polioxipropilén (30) glicol	3,2	± 0,2	1,9	± 0,1

10 (Ejemplos 299 to 311)

15 Para el ejemplo comparativo 5 y los ejemplos 299 a 311, se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F4-3 (ejemplo de producción 19) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Tabla 12 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F4-3

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)		Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)	
Ejemplo comparativo 5	No añadido	4,4	± 0,4	4,8	± 0,3
299	Metil celulosa	17,8	± 3,7 *	13,9	± 5,8
300	Hidroxipropilmetil celulosa	16,9	± 11,1	23,7	± 6,1 *
301	Hidroxipropilcelulosa	13,7	± 4,0	8,8	± 7,8
302	Povidona	48,1	± 19,7	22,5	± 3,8 *
303	Macrogol 6000	4,6	± 0,5	4,6	± 0,8
304	Monoestearato de glicerina	3,8	± 0,4	3,0	± 0,6
305	Lauril sulfato de sodio	8,1	± 0,2 ***	6,8	± 1,3

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
306	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	4,9 ± 0,7	5,2 ± 0,5
307	Estearato de polioxil 40	11,6 ± 1,5 **	20,3 ± 1,4 ***
308	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	2,2 ± 0,7	3,1 ± 0,3
309	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	10,4 ± 2,5 *	21,0 ± 8,4
310	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	90,0 ± 5,1 **	43,2 ± 8,5 *
311	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	54,9 ± 18,9 *	6,7 ± 1,4

(Ejemplos 312 to 324)

5 Para el ejemplo comparativo 6 y los ejemplos 312 a 324 (320 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F4-9 (ejemplo de producción 20) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 13.

Tabla 13 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F4-9

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 6	No añadido	18,2 ± 0,1	3,7 ± 0,5
312	Metil celulosa	21,0 ± 4,6	6,4 ± 0,5 **
313	Hidroxipropilmetil celulosa	26,1 ± 3,7	9,9 ± 1,0 ***
314	Hidroxipropilcelulosa	28,8 ± 3,4 *	7,4 ± 6,4
315	Povidona	82,6 ± 10,4 ***	40,0 ± 15,8
316	Macrogol 6000	18,8 ± 0,6	9,8 ± 0,8 ***
317	Monoestearato de glicerina	8,7 ± 0,4	7,2 ± 1,3 *
318	Lauril sulfato de sodio	72,7 ± 2,0 ***	37,6 ± 3,1 **
319	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	31,9 ± 7,5	9,1 ± 0,7 ***
320	Estearato de polioxil 40	24,9 ± 14,8	55,4 ± 21,0
321	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	6,3 ± 2,3	4,6 ± 0,6
322	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	62,2 ± 58,9	77,6 ± 68,1
323	Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	50,4 ± 13,1	14,3 ± 4,0 *
324	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	60,1 ± 18,1	31,1 ± 14,5

10 **(Ejemplos 325 to 337)**

15 Para el ejemplo comparativo 7 y los ejemplos 325 a 337 (333 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F6-4 (ejemplo de producción 28) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-4

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)			Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)		
Ejemplo comparativo 7	No añadido	0,4	±	0,2	0,4	±	0,4
325	Metil celulosa	10,8	±	2,9 *	8,3	±	4,0
326	Hidroxipropilmetil celulosa	16,8	±	12,7	18,4	±	7,7
327	Hidroxipropilcelulosa	3,6	±	0,4 ***	2,6	±	0,5 **
328	Povidona	12,9	±	3,8 *	24,5	±	5,0
329	Macrogol 6000	0,7	±	0,5	0,4	±	0,1
330	Monoestearato de glicerina	0,3	±	0,1	0,7	±	0,2
331	Lauril sulfato de sodio	1,8	±	0,3 **	3,7	±	0,9 **
332	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	1,2	±	0,9	1,6	±	0,7
333	Estearato de polioxil 40	36,0	±	6,5 *	43,9	±	6,8 **
334	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	0,3	±	0,2	0,1	±	0,0
335	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	16,3	±	2,2 **	27,1	±	4,5 **
336	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	50,1	±	8,3 **	52,6	±	8,9 **
337	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	19,3	±	2,3 **	15,4	±	4,0 *

(Ejemplos 338 to 350)

- 5 Para el ejemplo comparativo 8 y los ejemplos 338 a 350 (346 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F5-43 (ejemplo de producción 36) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Tabla 15 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F5-43

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)			Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)		
Ejemplo comparativo 8	No añadido	12,7	±	1,8	5,5	±	0,6
338	Metil celulosa	32,5	±	3,8 **	5,8	±	1,3
339	Hidroxipropilmetil celulosa	35,4	±	5,8 **	7,9	±	0,7 *
340	Hidroxipropilcelulosa	17,6	±	4,2	6,8	±	0,5 *
341	Povidona	40,9	±	0,6 ***	5,0	±	0,7
342	Macrogol 6000	37,4	±	1,1 ***	3,4	±	0,3
343	Monoestearato de glicerina	9,9	±	2,0	2,5	±	0,4
344	Lauril sulfato de sodio	35,8	±	5,5 **	39,5	±	1,4 ***
345	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	24,1	±	1,8 **	2,6	±	0,1
346	Estearato de polioxil 40	23,6	±	2,4 **	3,5	±	0,1
347	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	8,6	±	2,0	2,3	±	0,6
348	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	15,1	±	2,1	3,2	±	0,1
349	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	38,9	±	4,4 ***	3,4	±	0,6
350	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	37,8	±	1,5 ***	4,4	±	0,9

(Ejemplos 351 to 363)

5 Para el ejemplo comparativo 9 y los ejemplos 351 a 363 (359 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F6-17 (ejemplo de producción 32) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-17

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 9	No añadido	9,2 ± 1,3	5,2 ± 0,5
351	Metil celulosa	16,9 ± 3,2	8,7 ± 2,4
352	Hidroxipropilmetil celulosa	20,6 ± 4,9	10,6 ± 1,5 **
353	Hidroxipropilcelulosa	8,8 ± 3,3	7,7 ± 0,6 **
354	Povidona	20,8 ± 1,4 *	5,2 ± 0,6
355	Macrogol 6000	23,2 ± 2,2 **	3,3 ± 0,2
356	Monoestearato de glicerina	8,7 ± 0,7	2,4 ± 0,5
357	Lauril sulfato de sodio	36,6 ± 5,4 **	40,5 ± 4,4 **
358	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	13,6 ± 1,4 *	5,3 ± 0,5
359	Estearato de polioxil 40	22,6 ± 1,4 **	8,7 ± 8,0
360	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	5,3 ± 0,3	4,2 ± 1,1
361	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	18,1 ± 1,6 **	8,0 ± 1,2 *
362	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	23,6 ± 3,7 *	9,1 ± 0,6 ***
363	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	30,0 ± 3,9 **	4,6 ± 0,6

(Ejemplos 364 to 376)

10 Para el ejemplo comparativo 10 y los ejemplos 364 a 376 (372 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F5-46 (ejemplo de producción 43) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 17.

15 Tabla 17 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F5-46

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 10	No añadido	7,5 ± 0,6	5,6 ± 0,8
364	Metil celulosa	13,1 ± 1,1 **	4,0 ± 0,9
365	Hidroxipropilmetil celulosa	12,3 ± 0,7 ***	5,2 ± 0,4
366	Hidroxipropilcelulosa	10,0 ± 1,3 *	5,5 ± 1,2
367	Povidona	14,5 ± 1,8 **	4,3 ± 1,3
368	Macrogol 6000	25,7 ± 3,4 ***	5,8 ± 0,8
369	Monoestearato de glicerina	8,5 ± 1,0	2,3 ± 0,4
370	Lauril sulfato de sodio	33,4 ± 4,1 **	23,1 ± 1,1 ***
371	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	10,8 ± 0,3 ***	3,0 ± 0,7
372	Estearato de polioxil 40	9,8 ± 1,6	4,1 ± 0,3
373	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,9

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
374	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	9,3 ± 3,0	3,4 ± 0,4
375	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	18,3 ± 7,6	11,7 ± 6,6
376	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	12,6 ± 0,9 ***	3,0 ± 0,2

(Ejemplos 377 to 389)

5 Para el ejemplo comparativo 11 y los ejemplos 377 a 389 (385 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F6-18 (ejemplo de producción 37) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 18.

Tabla 18 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F6-18

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 11	No añadido	10,0 ± 2,0	1,8 ± 0,2
377	Metil celulosa	6,3 ± 0,3	2,9 ± 0,2 **
378	Hidroxipropilmetil celulosa	6,0 ± 5,2	3,5 ± 0,9 *
379	Hidroxipropilcelulosa	7,8 ± 1,7	5,1 ± 0,6 ***
380	Povidona	8,2 ± 0,1	1,9 ± 1,7
381	Macrogol 6000	7,1 ± 1,4	1,3 ± 0,1
382	Monoestearato de glicerina	1,8 ± 0,4	0,7 ± 0,1
383	Lauril sulfato de sodio	19,0 ± 0,8 **	23,4 ± 3,3 **
384	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	9,2 ± 7,1	3,7 ± 0,3 ***
385	Estearato de polioxil 40	5,4 ± 0,2	3,9 ± 0,4 ***
386	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,2
387	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	6,3 ± 1,6	3,1 ± 0,8
388	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	9,8 ± 4,0	1,4 ± 2,4
389	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	3,7 ± 0,4	1,5 ± 0,8

10 (Ejemplos 390 to 402)

Para el ejemplo comparativo 12 y los ejemplos 390 a 402 (398 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto F5-51 (ejemplo de producción 27) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 19.

15

Tabla 19 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto F5-51

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 12	No añadido	7,1 ± 0,9	0,0 ± 0,1
390	Metil celulosa	8,5 ± 0,4	0,5 ± 0,8
391	Hidroxipropilmetil celulosa	10,8 ± 1,5 *	0,5 ± 0,2 *

(continuación)

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
392	Hidroxipropilcelulosa	11,2 ± 0,3 **	0,5 ± 0,2 *
393	Povidona	10,8 ± 1,5 *	0,0 ± 0,1
394	Macrogol 6000	4,6 ± 0,7	0,0 ± 0,1
395	Monoestearato de glicerina	2,4 ± 0,2	0,1 ± 0,1
396	Lauril sulfato de sodio	20,2 ± 1,3 ***	15,7 ± 0,8 ***
397	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	6,8 ± 1,5	0,1 ± 0,1
398	Estearato de polioxil 40	1,2 ± 0,4	0,4 ± 0,3
399	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	0,5 ± 0,3	0,8 ± 0,3 **
400	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	7,0 ± 0,5	0,8 ± 1,0
401	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	2,7 ± 1,0	0,1 ± 0,2
402	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	3,9 ± 0,4	0,0 ± 0,1

(Ejemplos 403 to 415)

5 Para el ejemplo comparativo 13 y los ejemplos 403 a 415 (411 es un ejemplo de referencia), se determinó el efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad del compuesto 16-4 (ejemplo de producción 24) de la misma manera que en los ejemplos 1 a 269. Los resultados se muestran en la tabla 20.

Tabla 20 Efecto de diversos adyuvantes de disolución en la solubilidad de la sal clorhidrato del compuesto 16-4

Ejemplo	Adyuvante de disolución	Concentración de disolución después de 10 min (µg/ml)	Concentración de disolución después de 240 min (µg/ml)
Ejemplo comparativo 13	No añadido	9,3 ± 3,4	0,0 ± 0,1
403	Metil celulosa	1,6 ± 0,3	0,0 ± 0,1
404	Hidroxipropilmetil celulosa	2,9 ± 1,7	0,0 ± 0,1
405	Hidroxipropilcelulosa	8,9 ± 1,3	0,7 ± 0,3 *
406	Povidona	9,9 ± 3,1	0,0 ± 0,1
407	Macrogol 6000	3,4 ± 0,2	0,0 ± 0,1
408	Monoestearato de glicerina	1,3 ± 0,1	0,0 ± 0,1
409	Lauril sulfato de sodio	35,0 ± 5,9 **	30,0 ± 2,7 **
410	Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	0,6 ± 0,3	0,0 ± 0,1
411	Estearato de polioxil 40	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,2 *
412	Ésteres de sorbitán de ácidos grasos	1,9 ± 0,3	0,1 ± 0,1
413	Aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2
414	polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	2,5 ± 2,6	0,0 ± 0,1
415	polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol	1,9 ± 0,9	0,2 ± 0,2

10 (Ejemplos 416 to 418)

Con los ejemplos 416 a 418 mostrados en la tabla 21, se determinó el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal de clorhidrato del compuesto B4-8 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 14, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto B4-8 y lactosa

en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 8.

Tabla 21

	Ejemplo 416	Ejemplo 417	Ejemplo 418
Sal clorhidrato del compuesto B4-8	10,0 %	10,0 %	10,0 %
Lactosa hidratada	80,0 %	80,0 %	70,0 %
Polivinil pirrolidona	0,0 %	10,0 %	10,0 %
Lauril sulfato de sodio	10,0 %	0,0 %	10,0 %

5 **(Ejemplos 419 to 421)**

Con los ejemplos 419 a 421 mostrados en la tabla 22, se determinó el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto B4-8 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 15, el cristal de sal mesilato del compuesto B4-8 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 9.

Tabla 22

	Ejemplo 419	Ejemplo 420	Ejemplo 421
Sal mesilato del compuesto B4-8	10,0 %	10,0 %	10,0 %
Lactosa hidratada	80,0 %	80,0 %	70,0 %
Polivinil pirrolidona	0,0 %	10,0 %	10,0 %
Lauril sulfato de sodio	10,0 %	0,0 %	10,0 %

15 **(Ejemplos 422 to 424)**

Con los ejemplos 422 a 424 mostrados en la tabla 23, se determinó el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal sulfato del compuesto B4-8 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 16, el cristal de sal sulfato del compuesto B4-8 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 10.

Tabla 23

	Ejemplo 422	Ejemplo 423	Ejemplo 424
Sal sulfato del compuesto B4-8	24,6 %	24,6 %	24,6 %
Lactosa hidratada	55,4 %	70,4 %	50,4 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	0,0 %	20,0 %
Hidroxipropilcelulosa	0,0 %	5,0 %	5,0 %

20 **(Ejemplos 425 to 427)**

Con los ejemplos 425 a 427 mostrados en la tabla 24, se determinó el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal L-tartrato del compuesto B4-8 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 17, el cristal de sal L-tartrato del compuesto B4-8 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 11.

Tabla 24

	Ejemplo 425	Ejemplo 426	Ejemplo 427
Sal L-tartrato del compuesto B4-8	24,4 %	24,4 %	24,4 %
Lactosa hidratada	55,6 %	70,6 %	50,6 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	0,0 %	20,0 %
Hidroxipropilcelulosa	0,0 %	5,0 %	5,0 %

30 **(Ejemplos 428 to 429)**

Con los ejemplos 428 a 429 mostrados en la tabla 25, se determinó el efecto de SLS y HPC en la solubilidad del cristal de sal L-fosfato del compuesto B4-8 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 18, el cristal de sal fosfato del compuesto B4-8 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 12.

Tabla 25

	Ejemplo 428	Ejemplo 429
Sal fosfato del compuesto B4-8	26,3 %	26,3 %
Lactosa hidratada	53,7 %	48,7 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	20,0 %
Hidroxipropilcelulosa	0,0 %	5,0 %

(Ejemplo 430)

5 Con el ejemplo 430 mostrado en la tabla 26, se determinó el efecto de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-4 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 19, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-4 y lactosa en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 13.

Tabla 26

	Ejemplo 430
Sal clorhidrato del compuesto F6-4	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	8,3 %

10

(Ejemplo 431)

15 Con el ejemplo 431 mostrado en la tabla 27, se determinó el efecto de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-4 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 20, el cristal de sal mesilato del compuesto F6-4 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 14.

Tabla 27

	Ejemplo 431
Sal mesilato del compuesto F6-4	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	8,3 %

20

(Ejemplo 432)

25 Con el ejemplo 432 mostrado en la tabla 28, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 21, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-17 y lactosa en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 15.

Tabla 28

	Ejemplo 432
Sal clorhidrato del compuesto F6-17	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

30

(Ejemplos 433 to 435)

35 Con los ejemplos 433 a 435 mostrados en la tabla 29, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 22, el cristal de sal mesilato del compuesto F6-17 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 16.

Tabla 29

	Ejemplo 433	Ejemplo 434	Ejemplo 435
Sal mesilato del compuesto F6-17	20,0 %	20,0 %	20,0 %
Lactosa hidratada	60,0 %	75,0 %	79,0 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	5,0 %	1,0 %

(Ejemplos 436 to 437)

Con los ejemplos 436 a 437 mostrados en la tabla 30 y el ejemplo comparativo 22 anterior, se determinó el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. Los resultados se muestran en la FIG. 17.

5

Tabla 30

	Ejemplo 436	Ejemplo 437
Sal mesilato del compuesto F6-17	24,2 %	24,2 %
Lactosa hidratada	70,8 %	50,8 %
Lauril sulfato de sodio	0,0 %	20,0 %
Polivinil pirrolidona	5,0 %	5,0 %

(Ejemplo 438)

10 Con el ejemplo 438 mostrado en la tabla 31, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal maleato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 23, el cristal de sal maleato del compuesto F6-17 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 18.

15

Tabla 31

	Ejemplo 438
Sal maleato del compuesto F6-17	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

(Ejemplos 439 to 440)

20 Con los ejemplos 439 a 440 mostrados en la tabla 32, se determinó el efecto de SLS y polivinil pirrolidona en la solubilidad del cristal de sal L-tartrato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 24, el cristal de sal L-tartrato del compuesto F6-17 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 19.

Tabla 32

	Ejemplo 439	Ejemplo 440
Sal L-tartrato del compuesto F6-17	26,6 %	26,6 %
Lactosa hidratada	53,4 %	48,4 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	20,0 %
Polivinil pirrolidona	0,0 %	5,0 %

25

(Ejemplos 441 to 443)

30 Con los ejemplos 441 a 443 mostrados en la tabla 33, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal citrato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 25, el cristal de sal citrato del compuesto F6-17 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 20.

Tabla 33

	Ejemplo 441	Ejemplo 442	Ejemplo 443
Sal citrato del compuesto F6-17	24,1 %	24,1 %	24,1 %
Lactosa hidratada	55,9 %	70,9 %	74,9 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	5,0 %	1,0 %

35

(Ejemplos 444 to 446)

40 Con los ejemplos 444 a 446 mostrados en la tabla 34, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal malato del compuesto F6-17 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 26, el cristal de sal malato del compuesto F6-17 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 21.

Tabla 34

	Ejemplo 444	Ejemplo 445	Ejemplo 446
Sal malato del compuesto F6-17	25,9 %	25,9 %	25,9 %
Lactosa hidratada	54,1 %	69,1 %	73,1 %
Lauril sulfato de sodio	20,0 %	5,0 %	1,0 %

(Ejemplo 447)

5 Con el ejemplo 447 mostrado en la tabla 35, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-46 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 27, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-46 y lactosa en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 22.

Tabla 35

	Ejemplo 447
Sal clorhidrato del compuesto F5-46	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

10

(Ejemplo 448)

15 Con el ejemplo 448 mostrado en la tabla 36, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F5-46 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 28, el cristal de sal mesilato del compuesto F5-46 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 23.

Tabla 36

	Ejemplo 448
Sal mesilato del compuesto F5-46	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

20

(Ejemplo 449)

25 Con el ejemplo 449 mostrado en la tabla 37, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-51 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 29, se mezclaron el cristal de sal clorhidrato del compuesto F5-51 y lactosa en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 24.

Tabla 37

	Ejemplo 449
Sal clorhidrato del compuesto F5-51	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

30

(Ejemplo 450)

35 Con el ejemplo 450 mostrado en la tabla 38, se determinó el efecto de SLS en la solubilidad del cristal de sal mesilato del compuesto F5-51 basándose en un ensayo de disolución a pequeña escala. En cuanto al ejemplo comparativo 30, el cristal de sal mesilato del compuesto F5-51 y lactosa se mezclaron en una proporción en peso de 1 : 9. Los resultados se muestran en la FIG. 25.

Tabla 38

	Ejemplo 450
Sal mesilato del compuesto F5-51	8,3 %
Lactosa hidratada	83,3 %
Lauril sulfato de sodio	8,3 %

(Ejemplo para producir una formulación)

ES 2 769 550 T3

Cada componente descrito en las tablas 39 a 41 (excepto el agente lubricante) se añadió a un granulador de mezclado a alta velocidad para premezclado. La mezcla resultante se pulverizó con agua purificada y se granuló con agitación. Después de secar al vacío, se obtuvo un polvo seco. El polvo seco se granuló después usando un granulador. El polvo granulado obtenido y el agente lubricante se mezclaron entre sí con un mezclador tipo V para obtener una mezcla en polvo, que después se cargó en una cápsula para producir una formulación en cápsula que contiene 20 mg de ingrediente activo por cápsula.

Tabla 39

Nombre del componente	Relación de mezcla (%)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Sal clorhidrato del compuesto F6-20	20	20	20	20	20	20	20	20
Lactosa hidratada	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5
Celulosa microcristalina	15	15	15	15	15	15	15	15
Croscarmelosa de sodio	3	3	3	3				
Crospovidona					3	3	3	3
Hidroxipropilcelulosa	5				5			
Hidroxipropilmetil celulosa		5				5		
Metil celulosa			5				5	
Caseinato de sodio				5				5
Lauril sulfato de sodio	10	10	10	10	10	10	10	10
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabla 40

Nombre del componente	Relación de mezcla (%)								
	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	
Sal mesilato del compuesto F6-20	20	20	20	20	20	20	20	20	
Lactosa hidratada	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	
Celulosa microcristalina	15	15	15	15	15	15	15	15	
Almidón glicolato de sodio	3	3	3	3	3	3	3	3	
Hidroxipropilcelulosa	5								
Hidroxipropilmetil celulosa		5							
Metil celulosa			5						
Caseinato de sodio				5					
copolímero de aminoalquil metacrilato E					5				
Dietil aminoacetato de polivinil acetal						5			
Copolímero de ácido metacrílico S							5		
Acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa								5	
Lauril sulfato de sodio	10	10	10	10	10	10	10	10	
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	

Tabla 41

Nombre del componente	Relación de mezcla (%)							
	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
Sal L-tartrato del compuesto B4-8	20	20	20	20				
Sal citrato del compuesto F6-17					20	20	20	20
Lactosa hidratada	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5
Celulosa microcristalina	15	15	15	15	15	15	15	15
Almidón glicolato de sodio	3	3	3	3	3	3	3	3
Hidroxipropilcelulosa	5				5			
Hidroxipropilmetil celulosa		5				5		

(continuación)

Nombre del componente	Relación de mezcla (%)							
	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
Metil celulosa			5				5	
Caseinato de sodio				5				5
Lauril sulfato de sodio	10	10	10	10	10	10	10	10
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

(Ejemplos 451 to 453)

5 Para los ejemplos 451 a 453, la preparación se realizó usando cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 de acuerdo con un método de producción en seco usando un mortero de ágata y una mano de mortero con la fórmula mostrada en la tabla 42. El ejemplo comparativo 31 se preparó mezclando cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 con lactosa.

10 Se determinó el efecto de SLS, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, tal como se ha mostrado en la FIG. 26, fue evidente que la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 se mejora mediante la adición de SLS y poli(4-estiren sulfonato de sodio). También fue evidente que a solubilidad inicial del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 se mejora mediante la adición de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol.

15 En cuanto al poli(4-estiren sulfonato de sodio), se usó el compuesto de Sigma Chemical Company (es decir, número de producto 243051).

Tabla 42

	Ejemplo 451	Ejemplo 452	Ejemplo 453
Cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20	10,8 %	10,8 %	10,8 %
Lactosa hidratada	79,2 %	79,2 %	79,2 %
Lauril sulfato de sodio	10,0 %	0,0 %	0,0 %
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	0,0 %	10,0 %	0,0 %
Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	0,0 %	0,0 %	10,0 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %

20 **(Ejemplos 454 to 457)**

25 Con los ejemplos 454 a 457 mostrados en la tabla 43, se determinó el efecto de una combinación de SLS y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, tal como se ha mostrado en la FIG. 27, fue evidente que la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 mejorada por SLS se mejora aún más por la adición de al menos el 1 % de polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol a la formulación, especialmente en la fase temprana.

Tabla 43

	Ejemplo 454	Ejemplo 455	Ejemplo 456	Ejemplo 457
Cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20	10,8 %	10,8 %	10,8 %	10,8 %
Lactosa hidratada	84,2 %	83,2 %	81,7 %	74,2 %
Lauril sulfato de sodio	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	0,0 %	1,0 %	2,5 %	10,0 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

30 **(Ejemplos 458 to 460)**

35 Con los ejemplos 458 a 460 mostrados en la tabla 44, se determinó el efecto de una combinación de SLS y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, tal como se ha mostrado en la FIG. 28, fue evidente que el efecto de la solubilidad mejorada del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 por SLS se mejora aún más dependiendo de la cantidad añadida de poli(4-estiren sulfonato de sodio).

En cuanto al poli(4-estiren sulfonato de sodio), se usó el compuesto de Sigma Chemical Company (es decir, número

de producto 243051).

Tabla 44

	Ejemplo 458	Ejemplo 459	Ejemplo 460
Cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20	10,8 %	10,8 %	10,8 %
Lactosa hidratada	83,2 %	81,7 %	74,2 %
Lauril sulfato de sodio	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	1,0 %	2,5 %	10,0 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %

5 **(Ejemplos 461 to 465)**

Con los ejemplos 461 a 465 mostrados en la tabla 45, se determinó el efecto de una combinación de SLS, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio) en la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20. Como resultado, tal como se ha mostrado en la FIG. 29, fue evidente que la solubilidad del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 se mejora por la combinación de SLS, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio).

En cuanto al poli(4-estiren sulfonato de sodio), se usó el compuesto de Sigma Chemical Company (es decir, número de producto 243051).

Tabla 45

	Ejemplo 461	Ejemplo 462	Ejemplo 463	Ejemplo 464	Ejemplo 465
Cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20	16,5 %	16,5 %	16,5 %	16,5 %	16,5 %
Lactosa hidratada	52,0 %	44,3 %	40,5 %	21,2 %	2,0 %
Celulosa microcristalina	20,0 %	20,0 %	20,0 %	20,0 %	20,0 %
Almidón glicolato de sodio	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %	6,0 %
Hidroxi propil celulosa	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %	5,0 %
Lauril sulfato de sodio	0,0 %	7,7 %	0,0 %	0,0 %	7,7 %
Polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	0,0 %	0,0 %	11,5 %	0,0 %	11,5 %
Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	30,8 %	30,8 %
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

(Ejemplos 466 y 467)

Con los ejemplos 466 y 467 mostrados en la tabla 46, se determinó el efecto de la cantidad de SLS en la solubilidad de la formulación del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 que contiene polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio). Como resultado, tal como se ha mostrado en la FIG. 30, fue evidente que la solubilidad de la formulación del cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20 que contiene polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol y poli(4-estiren sulfonato de sodio) permaneció igual incluso cuando la cantidad de SLS se redujo a la mitad.

En cuanto al poli(4-estiren sulfonato de sodio), se usó el compuesto de Sigma Chemical Company (es decir, número de producto 243051).

Tabla 46

	Ejemplo 466	Ejemplo 467
Cristal de sal clorhidrato del compuesto F6-20	16,5 %	16,5 %
Lactosa hidratada	27,3 %	31,2 %
Celulosa microcristalina	20,0 %	20,0 %
Almidón glicolato de sodio	6,0 %	6,0 %
Hidroxi propil celulosa	5,0 %	5,0 %
Lauril sulfato de sodio	7,7 %	3,8 %
polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol	1,5 %	1,5 %
Poli(4-estiren sulfonato de sodio)	15,4 %	15,4 %

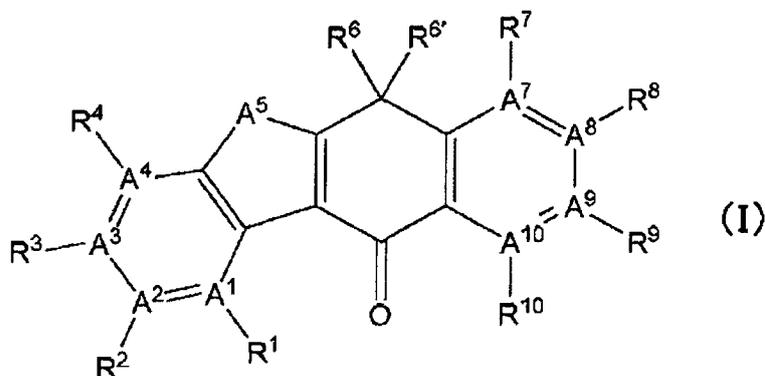
ES 2 769 550 T3

(continuación)

	Ejemplo 466	Ejemplo 467
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %
Total	100,0 %	100,0 %

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una sustancia representada por la fórmula (I), un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo que se selecciona entre un grupo que consiste en monoalquil sulfato, trioleato de sorbitán, polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietilen hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauroilsarcosina de sodio, dodecibencen sulfonato de sodio y una mezcla de los mismos;



10 [en donde,

15 A¹, A², A³, A⁴, A⁷, A⁸, A⁹ y A¹⁰ representan todos C o, uno cualquiera de A², A³, A⁴, A⁷, A⁸ y A⁹ representa N (con la condición de que, cuando este representa N, no existe grupo sustituyente para el mismo) y los restantes representan C;

A⁵ se selecciona entre NR⁵, O y S;

20 **Cada uno de R¹ y R¹⁰ representa independientemente** [1] un átomo de hidrógeno, [2] un grupo ciano, [3] un átomo de halógeno o [4] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (3) un grupo alquenoilo C₂₋₈,
 (4) un grupo alquinilo C₂₋₈,
 (5) un grupo ciano,
 (6) un átomo de halógeno,
 (7) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m2}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₈,
 m2: 0~2 y
 30 (8) un grupo nitro;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más átomos de halógeno, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀,
 (4) un grupo ciano,
 (5) un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 40 (6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3a}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{3A},
 R^{3A}: [1] un grupo arilo C₆₋₁₀, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o [4] un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₀,
 m3a: 0~2,
 (7) un grupo hidroxicarbonilo,
 45 (8) un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos hidroxilo o [2] uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 (9) un átomo de halógeno,
 (10) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3b}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3b: 0~2,
 50 (11) un grupo alquilcarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos arilo C₆₋₁₀ o [2] uno o más grupos ariloxi C₆₋₁₀,
 (12) un grupo arilcarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋

- 8 que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3c}-aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 m3c: 0~2,
- 5 (14) un grupo nitro,
 (15) un grupo hidroxilo,
 (16) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{3B},
 R^{3B}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈, [3] un grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3d}-amino o [5] un átomo de halógeno,
 m3d: 0~2,
- 10 (17) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
 (19) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m3e}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀
 m3e: 0~2,
- 15 (20) un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno,
 (21) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (22) un grupo alquiltio C₁₋₈,
 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀,
 (24) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈
 que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
- 20 (25) un grupo alcocarbonil C₁₋₈ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈,
 (26) un grupo ariloxycarbonil C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (27) un grupo arilo C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonil (alquil C₀₋₈) amino que puede estar sustituido por uno o más R^{3C},
 R^{3C}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,
- 25 (28) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo y
 (29) un grupo aril C₆₋₁₀ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alquilo C₁₋₈ y [2] un grupo alcoxi C₁₋₈;
- 30

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- 40 (6) un grupo ciano,
 (7) un grupo aminocarbonilo,
 (8) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4a}-aminocarbonilo,
 m4a: 1~2,
 (9) un grupo hidroxycarbonilo,
 (10) un grupo alcocarbonilo C₁₋₈,
 (11) un átomo de halógeno,
 (12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m4b}-amino,
 m4b: 0~2,
- 45 (13) un grupo hidroxilo y
 (14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo;
- 50

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 55 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{5A},
 R^{5A}: [1] un grupo hidroxycarbonilo, [2] un grupo alcocarbonilo C₁₋₈, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈, [5] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m5}-amino, [6] un grupo arilo C₆₋₁₀ o [7] un grupo alquiltio C₁₋₈,
 m5: 0~2,
 (3) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (4) un grupo alquino C₂₋₈,
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y
 (6) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;
- 60

cada uno de R⁶ y R^{6'} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 65 (1) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,

(2) un grupo alqueno C_{2-8} y

(3) un grupo alquino C_{2-8} ; o

R^6 y R^6 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar:

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} o

5 (5) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-8} aril C_{6-10} sulfonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-8} ;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C_{1-8} que puede estar sustituido por uno o más R^{7A} ,

R^{7A} : [1] un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m7a}$ -amino, [2] un hidroxilo, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-8} ,

15 $m7a$: 0~2,

(4) un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} ,

(5) un grupo nitro y

(6) un grupo hidroxilo;

20 **R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en:**

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-8} que puede estar sustituido por uno o más R^{8A} ,

25 R^{8A} : [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8A1} , [2] un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8a}$ - amino que puede estar sustituido por un átomo de halógeno o [3] un grupo hidroxilo,

$m8a$: 0~2,

30 R^{8A1} : [1] un grupo alquilo C_{1-8} , [2] un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} , [3] un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8b}$ -aminosulfonilo, [4] un grupo oxo, [5] un alcóxicarbonilo C_{1-8} o [6] un alcóxicarbonil C_{1-8} (alquilo C_{0-8}) aminosulfonilo,

$m8b$: 0~2,

(3) un grupo alqueno C_{2-8} ,

35 (4) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8B} ,

R^{8B} :

<1> un grupo alquilo C_{1-8} que puede estar sustituido por uno o más R^{8B1} ,

<2> un grupo alqueno C_{2-8} ,

<3> un grupo alquino C_{2-8} ,

40 <4> un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos ciano o [2] uno o más grupos alquilo C_{1-8} ,

<5> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8B2} ,

<6> un grupo alcoxi C_{1-8} que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcoxi C_{1-8} y [2] un grupo cicloalquilo C_{3-8} ,

45 <7> un grupo alcóxicarbonilo C_{1-8} ,

<8> un grupo alquilsulfonilo C_{1-8} ,

<9> un grupo heteroarilsulfonilo de 5 a 14 miembros,

<10> un grupo oxo,

<11> un grupo ciano,

50 <12> un grupo alcanoilo C_{1-8} que puede estar sustituido por uno o más R^{8B3} ,

<13> un grupo cicloalquilcarbonilo C_{3-8} ,

<14> un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8c}$ -aminosulfonilo,

<15> un grupo alquilsulfonil C_{1-8} (alquilo C_{0-8}) amino,

<16> un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8d}$ -amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8B4} ,

55 <17> un grupo hidroxilo,

<18> un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8e}$ -aminocarbonilo o

<19> un grupo alcóxicarbonil C_{1-8} (alquilo C_{0-8}) amino

$m8c$: 0~2

$m8d$: 0~2

60 $m8e$: 0~2

R^{8B1} : [1] un grupo cicloalquilo C_{3-8} , [2] un grupo hidroxilo o [3] uno o más grupos alcoxi C_{1-8} ,

R^{8B2} : [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo alquilo C_{1-8} , [3] un grupo oxo, [4] un grupo hidroxilo o [5] un átomo de deuterio,

R^{8B3} : un grupo (alquilo C_{1-8}) $_{m8f}$ -amino,

$m8f$: 0~2,

65

R^{8B4}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [2] un grupo hidroxilo,

(5) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por un grupo alquilo C₁₋₈,

(6) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8g}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8h}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en <1> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8i}-aminosulfonilo, <2>

un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, <3> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ y <4> un grupo alcoxicarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)aminosulfonilo, [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [4] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) un grupo heterocicloalquilo (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos oxo,

(8) un heterocicloalquilcarbonilo que contiene nitrógeno, de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8D},

R^{8D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8D1}, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [4] un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,

R^{8D1}: [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo alcoxi C₁₋₈,

(9) un grupo hidroxicarbonilo,

(10) un grupo alcoxi C₀₋₈ (alquil C₀₋₈) aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,

(11) un átomo de halógeno,

(12) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8j}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8H},

m8j: 0~2,

R^{8H}: [1] un grupo hidroxilo o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

(13) un grupo hidroxilo,

(14) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8E},

R^{8E}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> átomo de halógeno,

<3> un grupo hidroxicarbonilo,

<4> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,

<5> un grupo heterocicloalquilcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido por uno o más R^{8E1},

<6> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k1}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<7> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8E3},

<8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,

<9> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k2}-aminocarbonilo que puede estar sustituido por uno o más R^{8E6},

m8k2: 0~2,

<10> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8E7},

<11> un grupo alquiltio C₁₋₈,

<12> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

<13> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

R^{8E1}:

<1> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈,

<2> un grupo alcanóilo C₁₋₈,

<3> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,

<4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k3}-aminosulfonilo,

m8k3: 0~2 o

<5> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R^{8E2}:

<1> un grupo hidroxilo,

<2> un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,

<3> un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,

<4> un grupo alcanóilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k4}-amino y [2] uno o más átomos de halógeno,

m8k4: 0~2,

- <5> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k5}-aminocarbonilo,
 m8k5: 0~2,
 <6> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 <7> un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar
 5 sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k6}-aminosulfonilo que puede estar sustituido por uno o más grupos
 alcóxicarbonilo C₁₋₈,
 m8k6: 0~2 o
- 10 R^{8E3}:
 <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados
 entre el grupo que consiste en [1] un grupo hidroxilo y [2] un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <2> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 15 <3> un grupo hidroxilo,
 <4> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <5> un grupo alcoxi C₁₋₈,
 <6> un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈,
 <7> un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
 20 <8> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k8}-aminocarbonilo
 m8k8: 0~2,
 <9> un grupo alcanoilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
 <10> un grupo oxo o
 <11> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos
 25 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en [1] un grupo alcanoilo C₁₋₈, [2] un grupo
 alcóxicarbonilo C₁₋₈ y [3] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
- R^{8E6}:
 30 <1> un grupo alquencilcarboniloxi C₂₋₈,
 <2> un grupo hidroxilo,
 <3> un grupo ciano,
 <4> un grupo (alquil C₁₋₈)_{m8k9}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo
 m8k9: 0~2,
 35 <5> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
 <6> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <7> un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos
 alquilo C₁₋₈ o
 <8> un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros,
- 40 R^{8E7}:
 <1> un grupo hidroxilo o
 <2> un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo,
- 45 (15) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8F},
 R^{8F}:
 <1> un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8F1},
 50 <2> un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 <3> un grupo alcanoilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 <4> un grupo alquilcarboniloxi C₁₋₈,
 <5> un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈,
 <6> grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{8F2},
 55 <7> un grupo C₁₋₈ alquil sulfonilo,
 <8> un grupo hidroxilo o
 <9> un grupo arilo C₆₋₁₀,
- 60 R^{8F1}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo alcoxi C₁₋₈ o [3] un átomo de halógeno,
 R^{8F2}: [1] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₈ o [3] un
 grupo alquilsulfonilo C₁₋₈,
- 65 (16) un grupo heteroariloxi de 5 a 14 miembros,
 (17) un grupo heterocicloalquilcarboniloxi de 4 a 10 miembros,
 (18) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m811}-aminosulfoniloxi,
 m811: 0~2,

(19) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m812}-amino, [2] uno o más grupos hidroxilo o [3] uno o más grupos hidroxicarbonilo,
m812: 0~2,

(20) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{8G},
R^{8G}: [1] un grupo hidroxicarbonilo, [2] un grupo hidroxilo o [3] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m813}-amino,
m813: 0~2,

(21) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,

(22) un grupo alquenoilo C₂₋₈ y

(23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9A},

R^{9A}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9A1}, [3] un grupo hidroxilo, [4] un grupo alcoxi C₁₋₈ o [5] un grupo hidroxicarbonilo,
R^{9A1}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

(3) un grupo alquenoilo C₂₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9B},

R^{9B}: [1] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9a}-amino, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9B1},

R^{9B1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

m9a: 0~2,

(4) un grupo alquilo C₂₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9C},

R^{9C}: [1] un grupo alcoxi C₁₋₈, [2] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9b}-amino que puede estar sustituido por uno o más grupos arilo C₆₋₁₀, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9C1}, [4] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [5] un grupo hidroxilo, [6] un grupo hidroxicarbonilo o [7] un grupo alquilo carbonilo C₁₋₈,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [2] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [3] un grupo oxo,

(5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

(6) un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más R^{9D},

R^{9D}: [1] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, [2] un grupo cicloalquilo C₃₋₈, [3] un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [4] un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ o [5] un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₈,

(7) un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más R^{9E},

R^{9E}: [1] un átomo de halógeno, [2] un grupo hidroxilo, [3] un grupo hidroxicarbonilo o [4] un grupo alquilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos hidroxilo o [5] un grupo alcoxi C₁₋₈,

(8) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,

(9) un grupo ciano,

(10) un grupo alcanóilo C₁₋₈,

(11) un grupo heterocicloalquilarcarbonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,

(12) un átomo de halógeno,

(13) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9c}-amino que puede estar sustituido por uno o más R^{9F},

m9c: 0~2,

(14) un grupo alquilarcarbonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m9d}-amino,

m9d: 0~2,

(15) un grupo alquilsulfonil C₁₋₈(alquil C₀₋₈)amino,

(16) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9e}-aminosulfonil(alquil C₀₋₈)amino,

m9e: 0~2,

(17) un grupo nitro,

(18) un grupo hidroxilo,

(19) un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9G},

R^{9G}: [1] un grupo hidroxilo, [2] un grupo hidroxicarbonilo, [3] un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede estar sustituido por uno o más grupos alcoxi C₁₋₈, [4] un grupo (alquil C₁₋₈)_{m9g1}-amino, [5] un grupo alcoxi C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más R^{9G1}, [6] un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros o [7] un grupo heterocicloalquilo

de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈,
 m_{9g1}: 0~2,
 R^{9G1}: [1] un grupo alcoxi C₁₋₈ o [2] un grupo hidroxicarbonilo,

- 5 (20) un grupo heterocicloalquioxo de 4 a 10 miembros que puede estar sustituido por [1] uno o más grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o [2] uno o más grupos alcoxicarbonilo C₁₋₈,
 (21) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno,
 (22) un grupo alquiltio C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m_{9f}} amino,
 m_{9f}: 0~2,
 10 (23) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈ que puede estar sustituido por uno o más grupos (alquil C₁₋₈)_{m_{9g}}-amino,
 m_{9g}: 0~2,
 (24) un grupo (alquil C₁₋₈)_{m_{9h}}-aminosulfonilo,
 m_{9h}: 0~2,
 15 (25) un grupo heterocicloalquilsulfonilo de 4 a 10 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₈ y
 (26) un grupo hidroxicarbonilo].

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo se selecciona entre un grupo que consiste en lauril sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio, octadecil sulfato de sodio y una mezcla de los mismos.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha composición comprende además un polímero orgánico.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho polímero orgánico se selecciona entre un grupo que consiste en una resina sintética, un polímero soluble en agua, un polímero gastrosoluble, un polímero enterosoluble y una mezcla de los mismos.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho polímero orgánico es una resina sintética.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el polímero soluble en agua es hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, caseinato de sodio, un polímero de carboxivinilo, agar en polvo, goma guar, copolividona, hidroxietilmetil celulosa o alcohol polivinílico, el polímero gastrosoluble es copolímero de amino alquilmacrilato E o dietilaminoacetato de polivinilacetato y el polímero enterosoluble es copolímero de ácido metacrílico LD, goma laca purificada, carboximetil etil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico S, caseína o zeína.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el polímero orgánico se selecciona entre un grupo que consiste en caseína, caseinato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, carboximetil etil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero S de ácido metacrílico y una mezcla de los mismos.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha composición comprende además uno o más aditivos que se seleccionan entre el siguiente grupo de aditivos A: aditivo A: ácido cítrico, ácido fumárico, ácido DL-málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, deshidroacetato de sodio, estearil fumarato de sodio, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, leche desnatada en polvo, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, sulfato de aluminio, fosfato cálcico monobásico o acetil triptófano.

9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha solubilidad en agua de la sustancia es menor de 100 µg/ml a 25 °C.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde A¹ a A⁴, A⁶ y A⁷ son un átomo de carbono, A⁵ es NH, R³ es ciano, R⁶ y R^{6'} son ambos metilo para la sustancia.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha sustancia se selecciona entre

- 9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 60 9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 65 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;

- 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 5 9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 10 8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 8-(2-*terc*-butilamino-etoxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-etinil-8-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo;
 15 6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y
 9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo.

12. Una composición que comprende 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo o una de sus sales, un vehículo farmacéuticamente aceptable y un ayudante de disolución, en donde dicho ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, estearil fumarato de sodio, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, ácido adípico, copolímero de amino alquilmacrilato E, éster de alginato de propilenglicol, caseína, caseinato de sodio, un polímero de carboxivinilo, carboximetiletil celulosa, agar en polvo, goma guar, ácido succínico, copolividona, acetato ftalato de celulosa, ácido tartárico, dioctilsulfosuccinato de sodio, zeína, leche desnatada en polvo, trioleato de sorbitán, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol, aceite de ricino 60 polioxietileno hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, poli(4-estireno sulfonato de sodio), dietilaminoacetato de polivinilacetato, alcohol polivinílico, ácido maleico, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, ácido fosfórico, fosfato de calcio monobásico, dodecibenceno sulfonato de sodio, un copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo, lauroilsarcosina de sodio, acetil triptófano, metil sulfato de sodio, etil sulfato de sodio, butil sulfato de sodio, octil sulfato de sodio, decil sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio, hexadecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio.

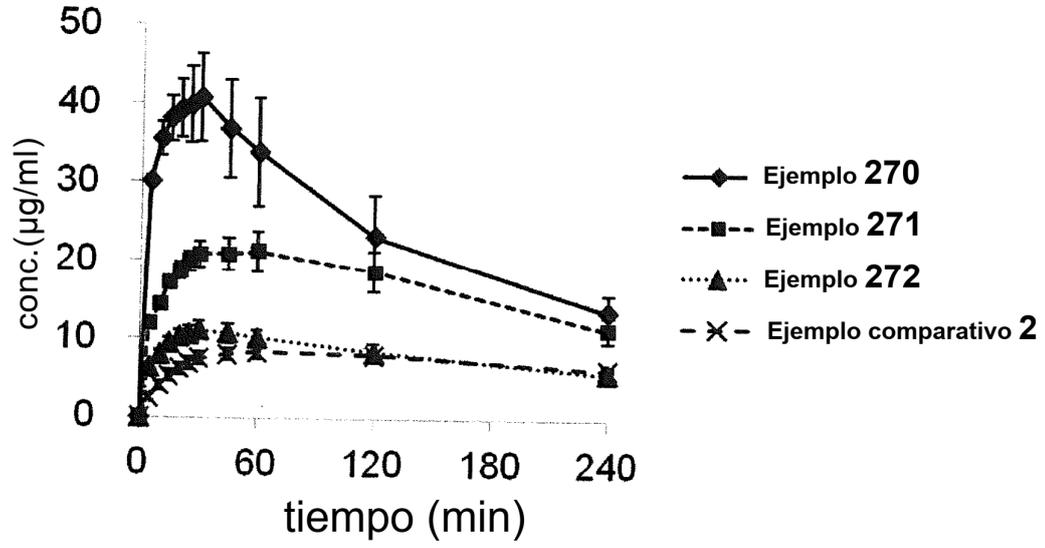
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, éster de L-ascorbato esteárico, ácido L-aspártico, ácido adípico, éster de alginato de propilenglicol, caseína, caseinato de sodio, carboximetiletil celulosa, ácido succínico, copolividona, dioctilsulfosuccinato de sodio, ácido láctico, lactato de aluminio, palmitato de ácido ascórbico, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, aceite de ricino 60 polioxietileno hidrogenado, aceite de ricino polioxil 35, poliestireno sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, alcohol polivinílico, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, dodecibenceno sulfonato de sodio, un copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo, acetil triptófano, decil sulfato de sodio, tetradecil sulfato de sodio y octadecil sulfato de sodio.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ayudante de disolución se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, copolímero de ácido metacrílico LD, metilcelulosa, lauril sulfato de sodio, goma laca purificada, deshidroacetato de sodio, ácido fumárico, ácido DL-málico, ácido L-aspártico, ácido adípico, éster de alginato de propilenglicol, caseinato de sodio, carboximetiletil celulosa, ácido succínico, copolividona, dioctilsulfosuccinato de sodio, ácido láctico, lactato de aluminio, hidroxietilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, poliestireno sulfonato de sodio, dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de ácido metacrílico S, ácido sulfúrico, sulfato de aluminio, un copolímero de vinil pirrolidona • acetato de vinilo y decil sulfato de sodio.

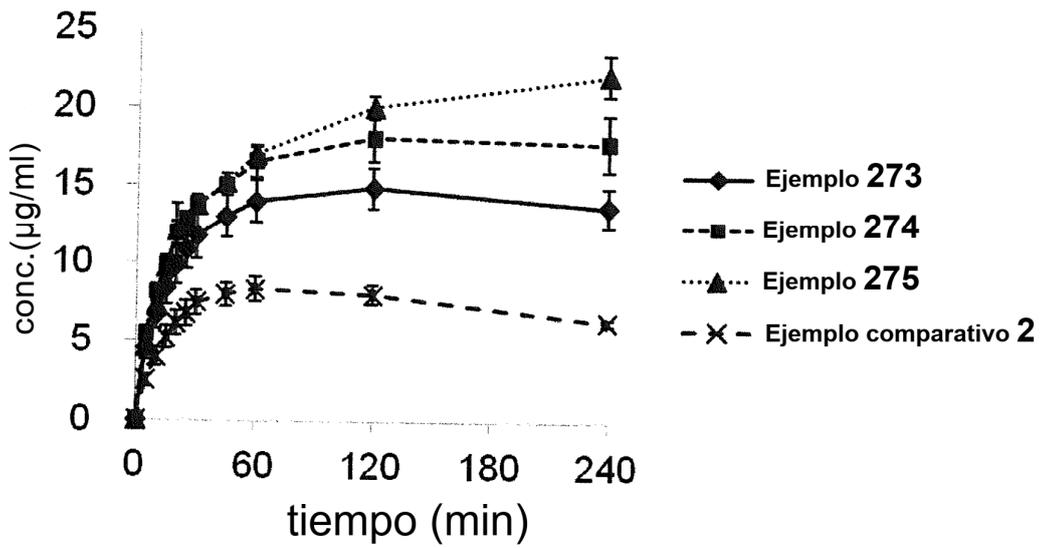
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde la composición comprende además un polímero orgánico, en donde dicho polímero orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, éster de alginato de propilenglicol, agar en polvo, goma guar, zeína, hidroxietilmetil celulosa, un polímero de carboxivinilo, alcohol polivinílico, una resina de acetato de vinilo, poliestireno sulfonato de sodio, caseína, caseinato de sodio, copolividona, copolímero de amino alquilmacrilato E, dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, goma laca purificada, carboximetiletil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa y una mezcla de los mismos.

16. Una formulación administrable por vía oral que comprende la composición descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

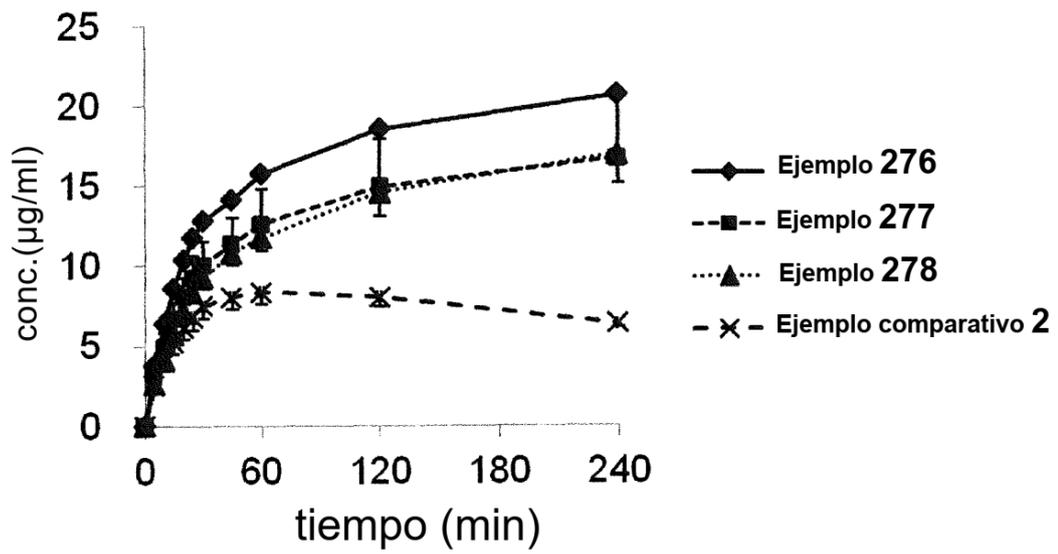
[Fig. 1]



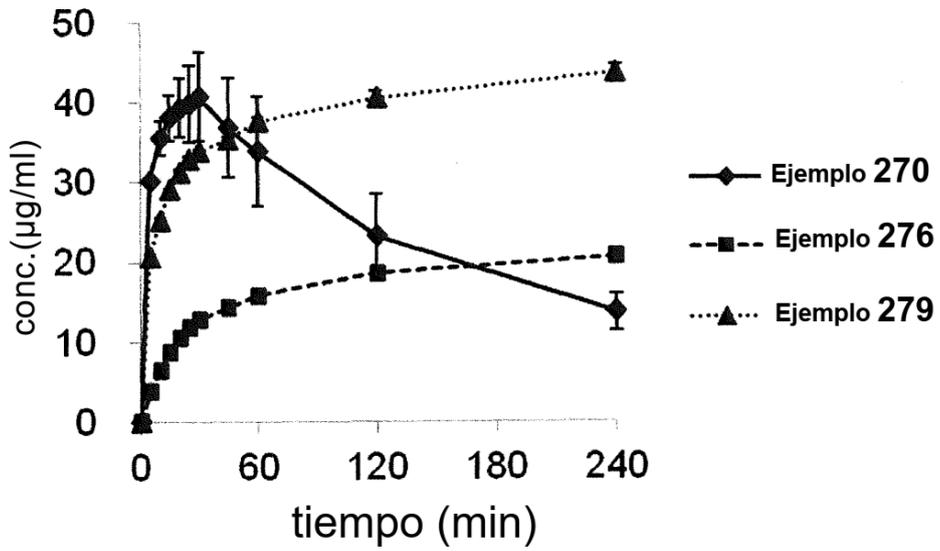
[Fig. 2]



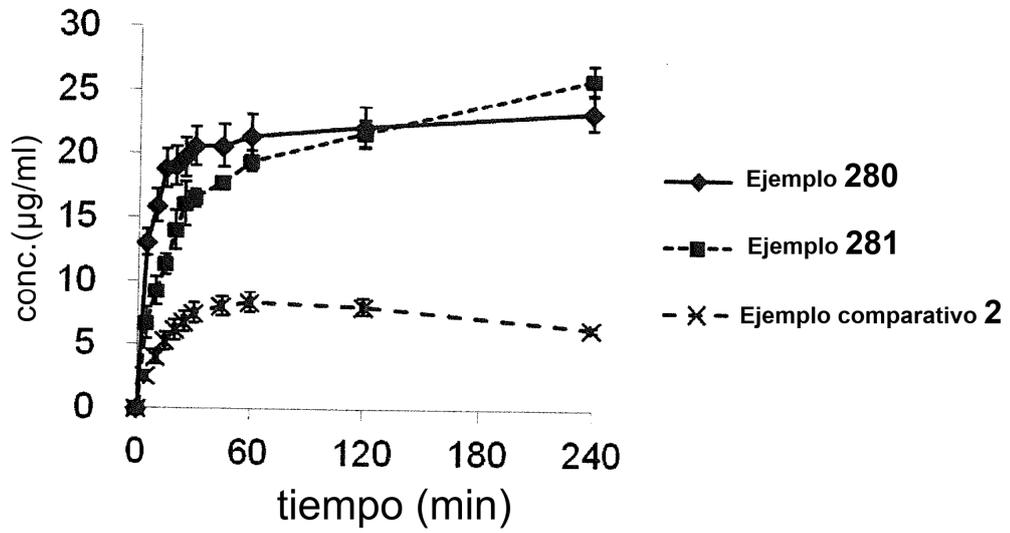
[Fig. 3]



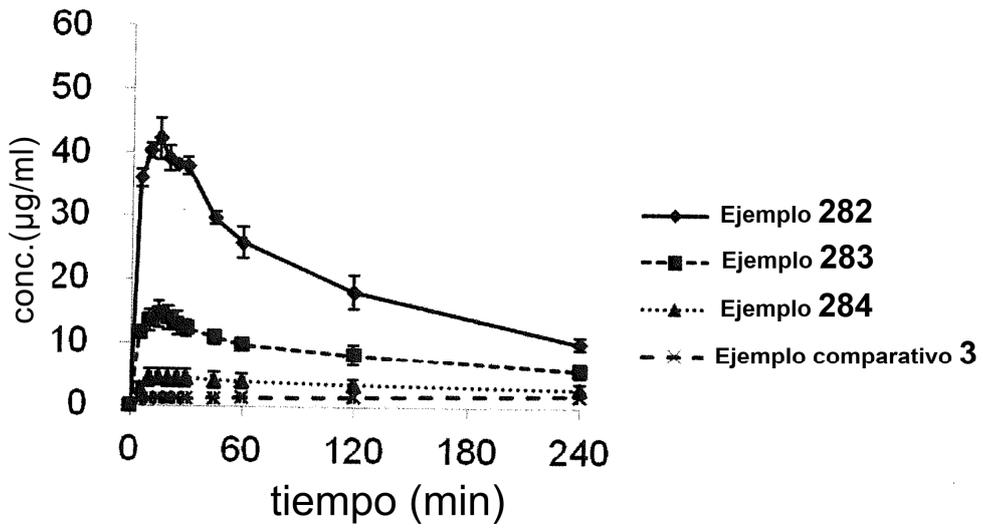
[Fig. 4]



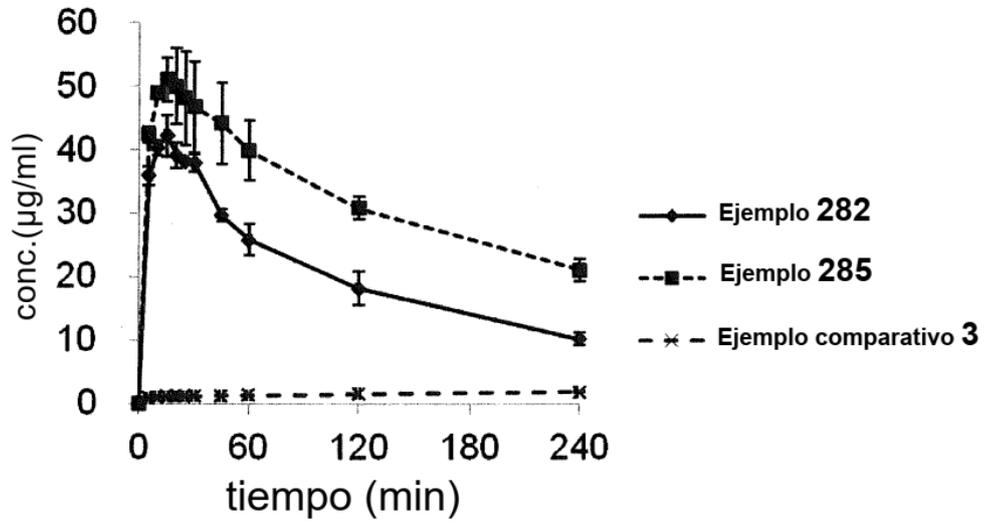
[Fig. 5]



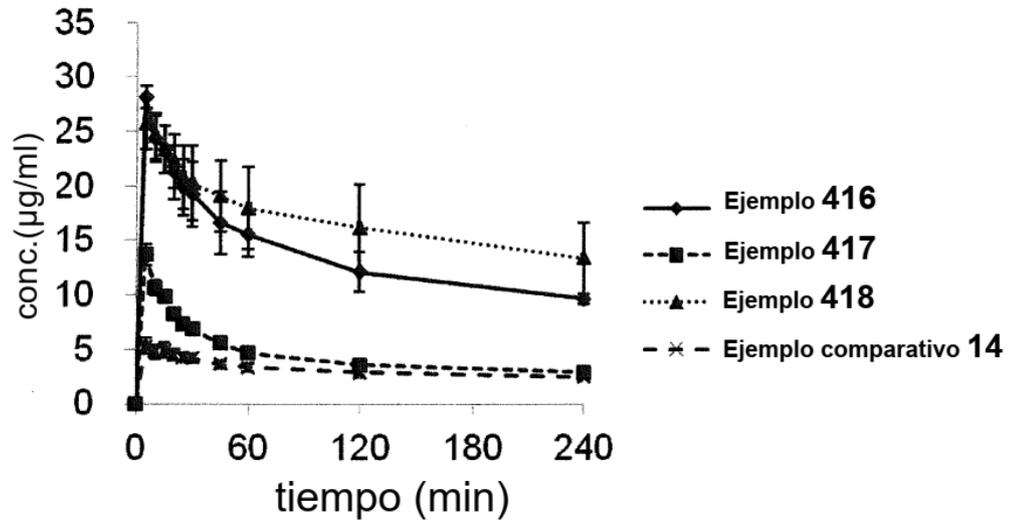
[Fig. 6]



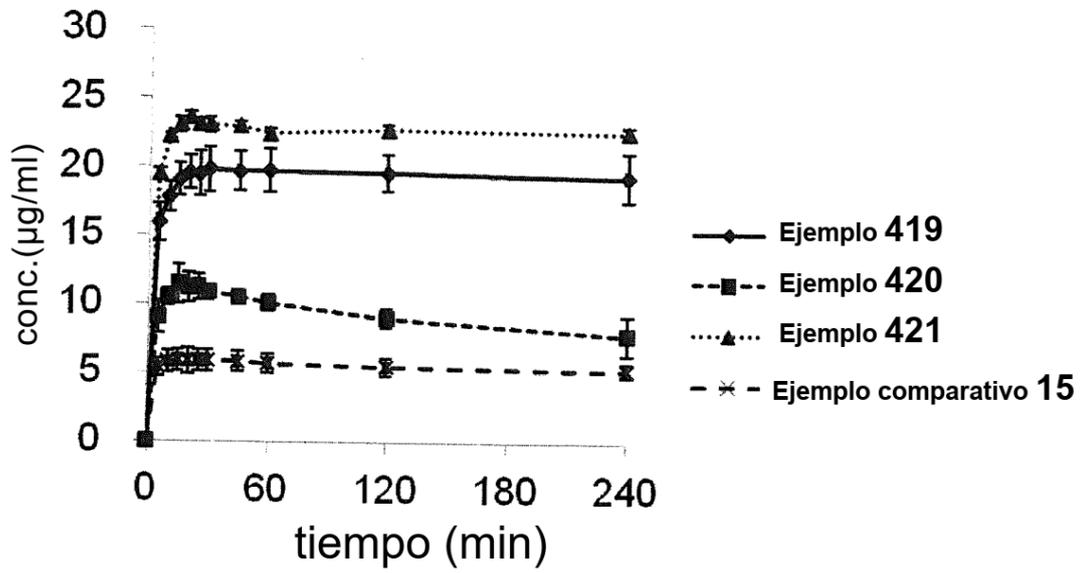
[Fig. 7]



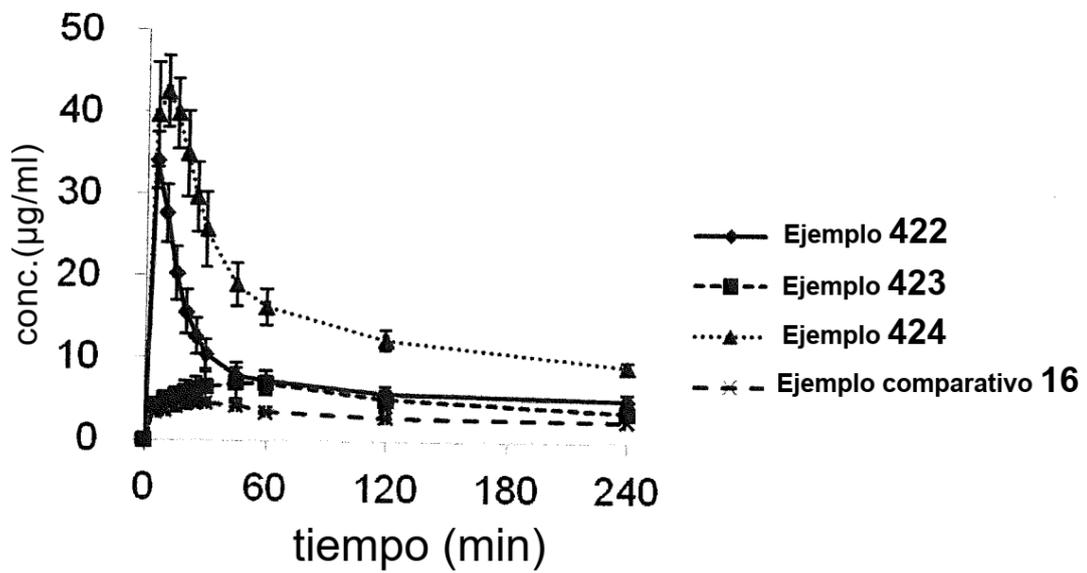
[Fig. 8]



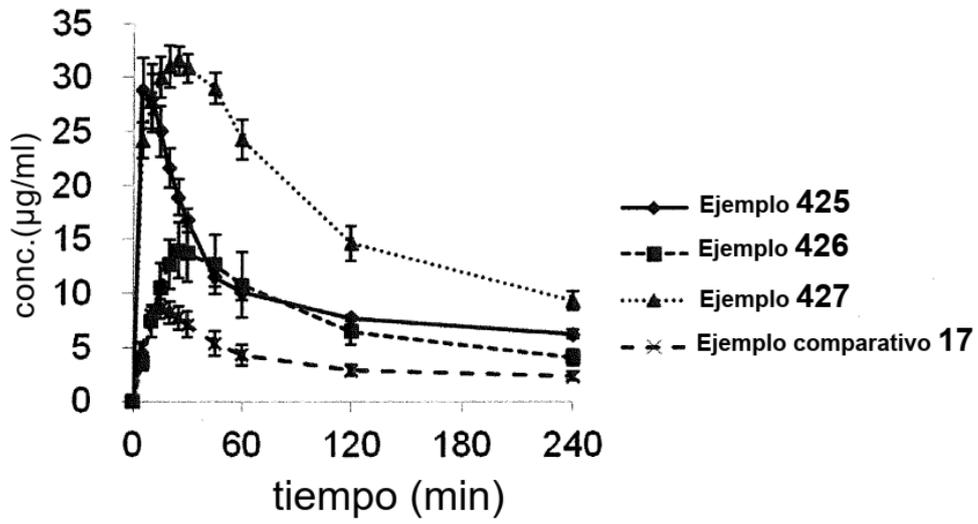
[Fig. 9]



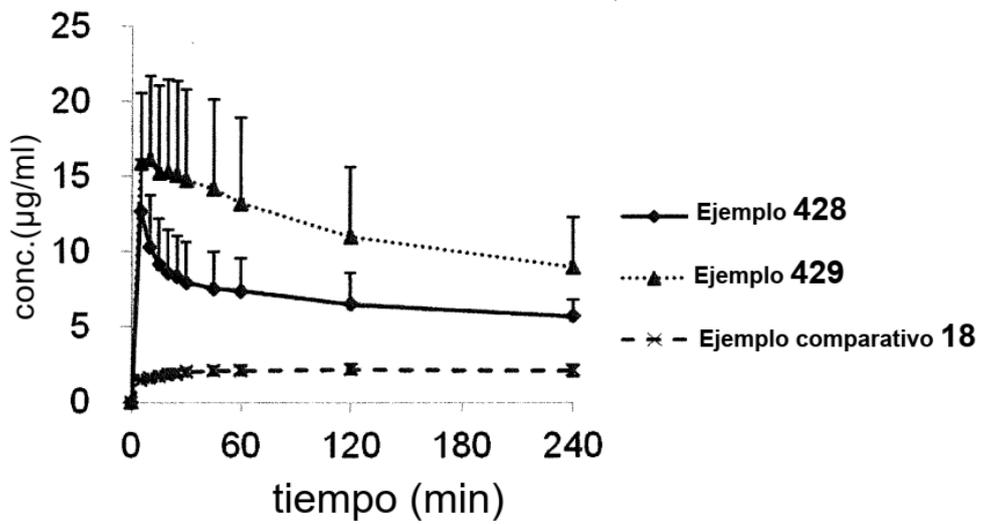
[Fig. 10]



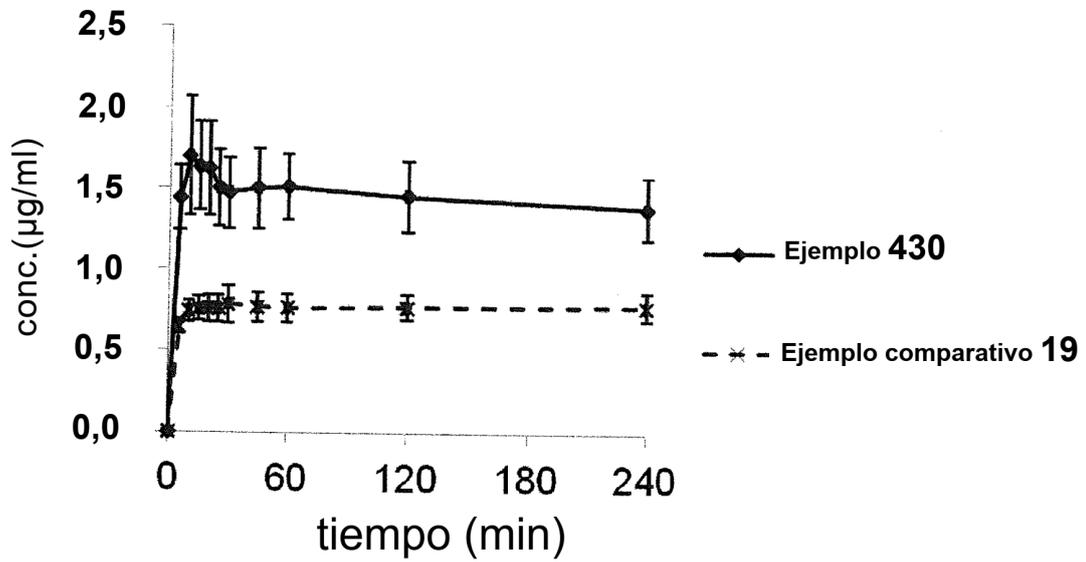
[Fig. 11]



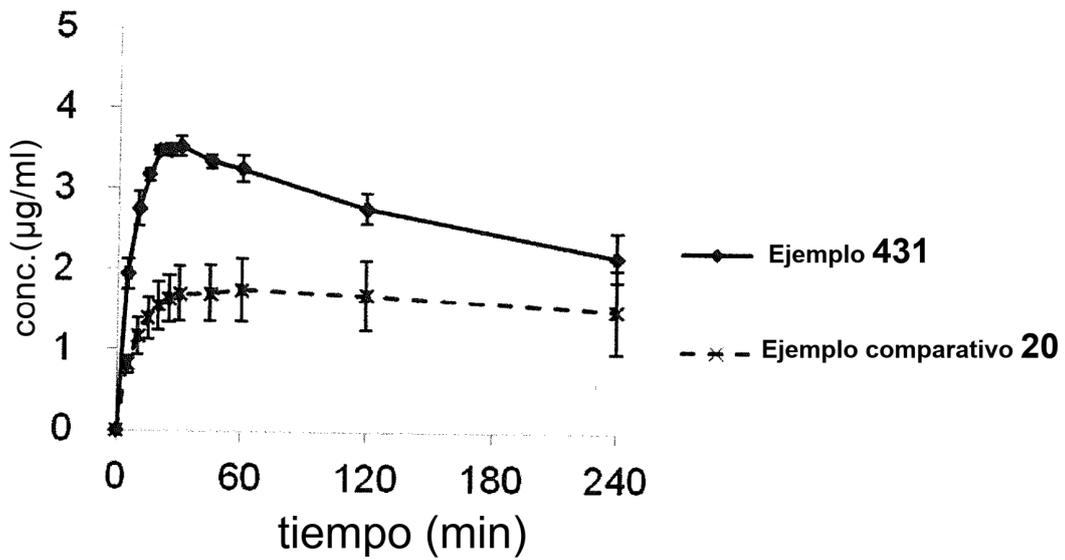
[Fig. 12]



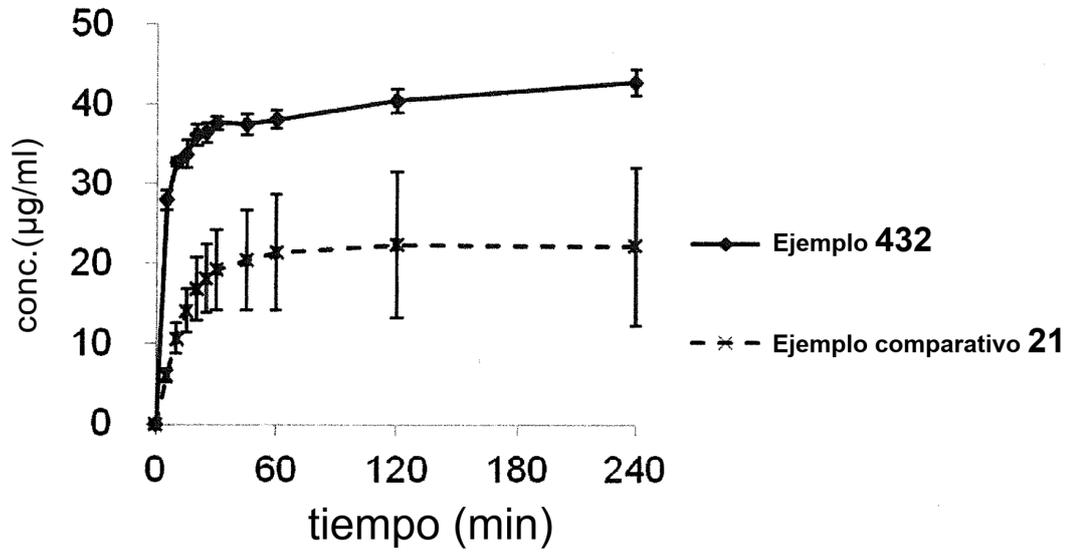
[Fig. 13]



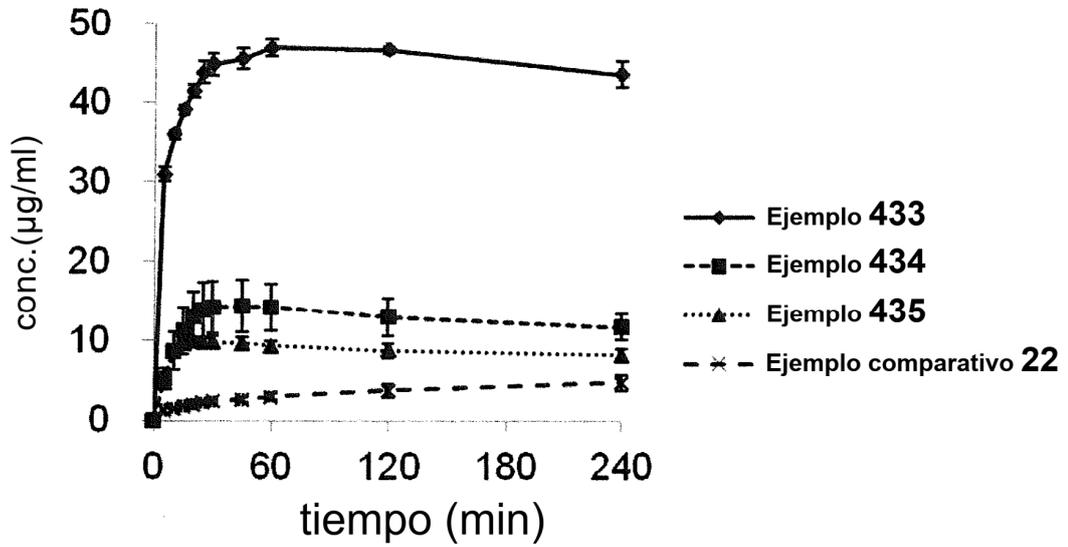
[Fig. 14]



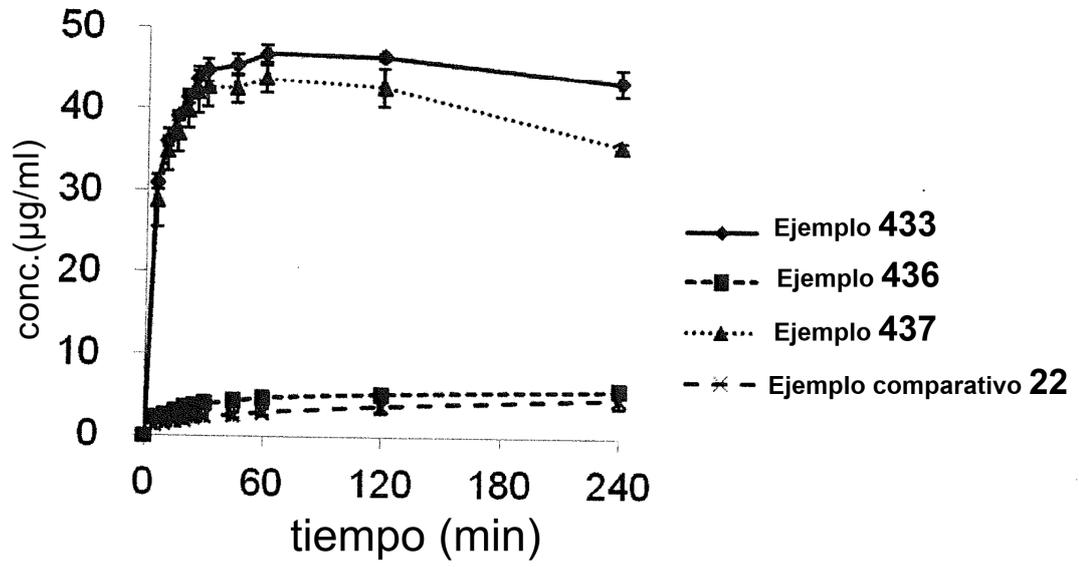
[Fig. 15]



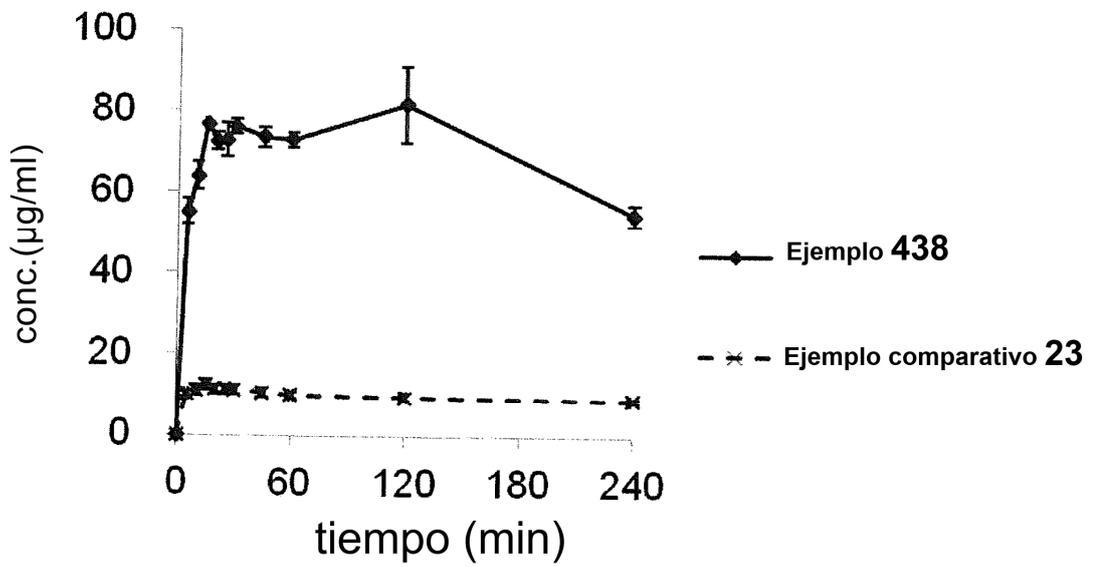
[Fig. 16]



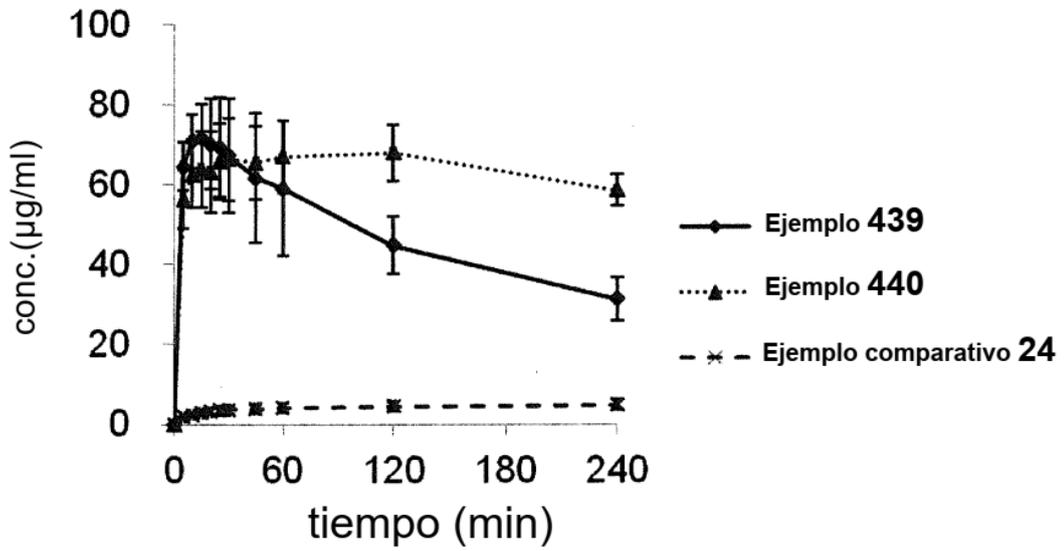
[Fig. 17]



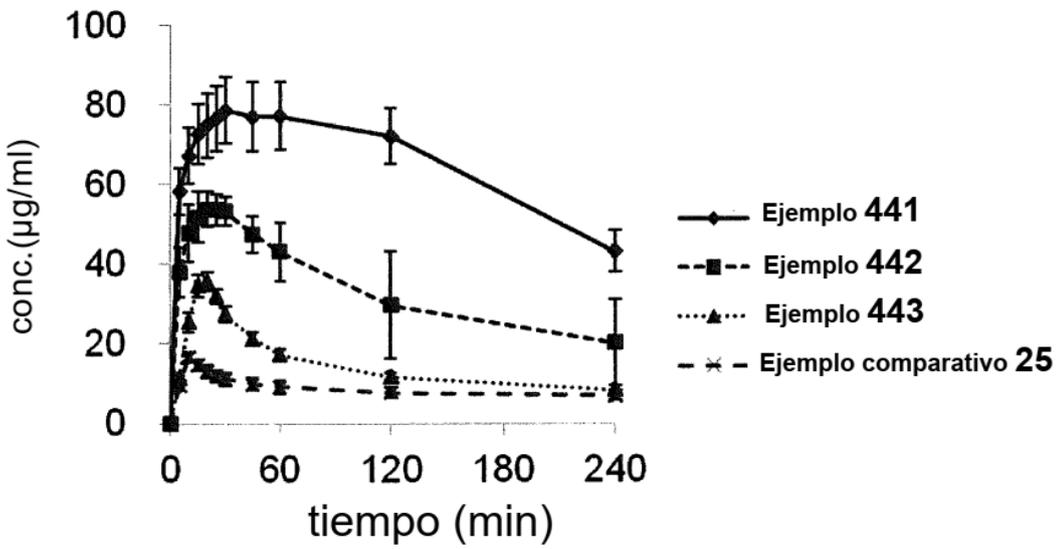
[Fig. 18]



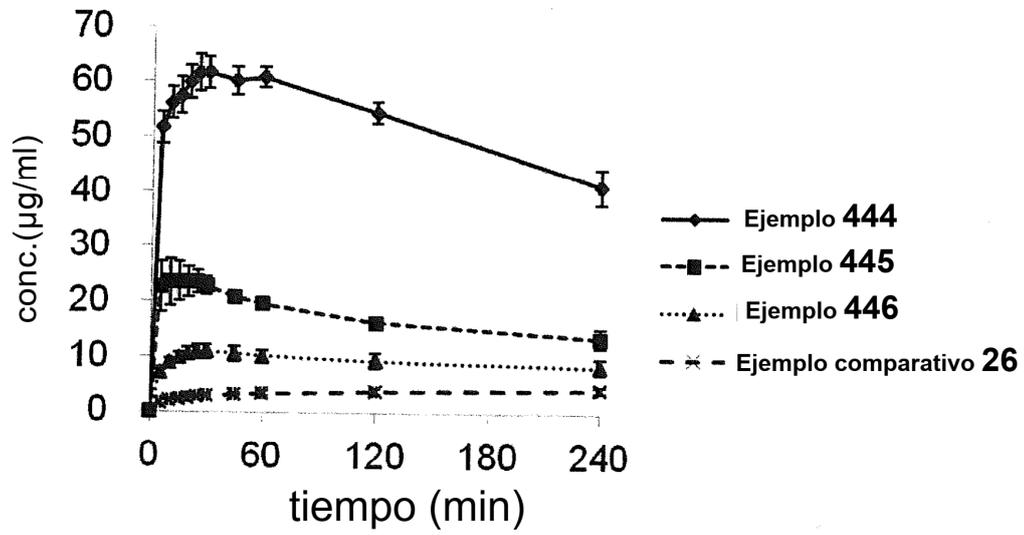
[Fig. 19]



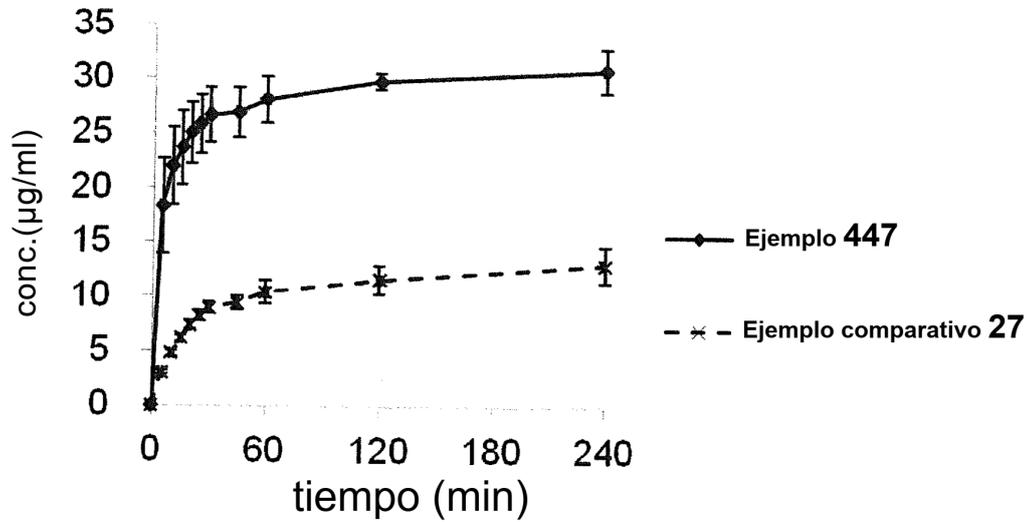
[Fig. 20]



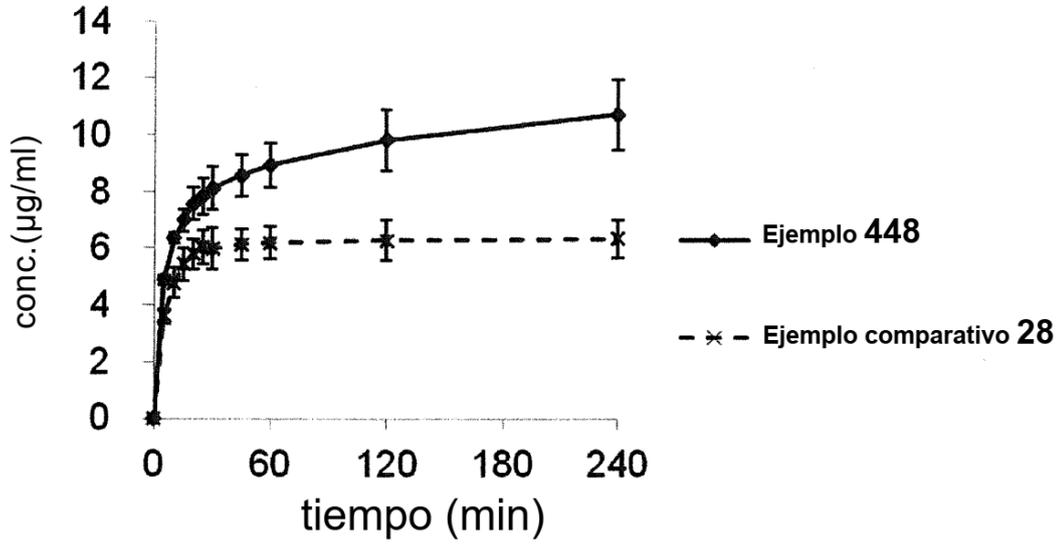
[Fig. 21]



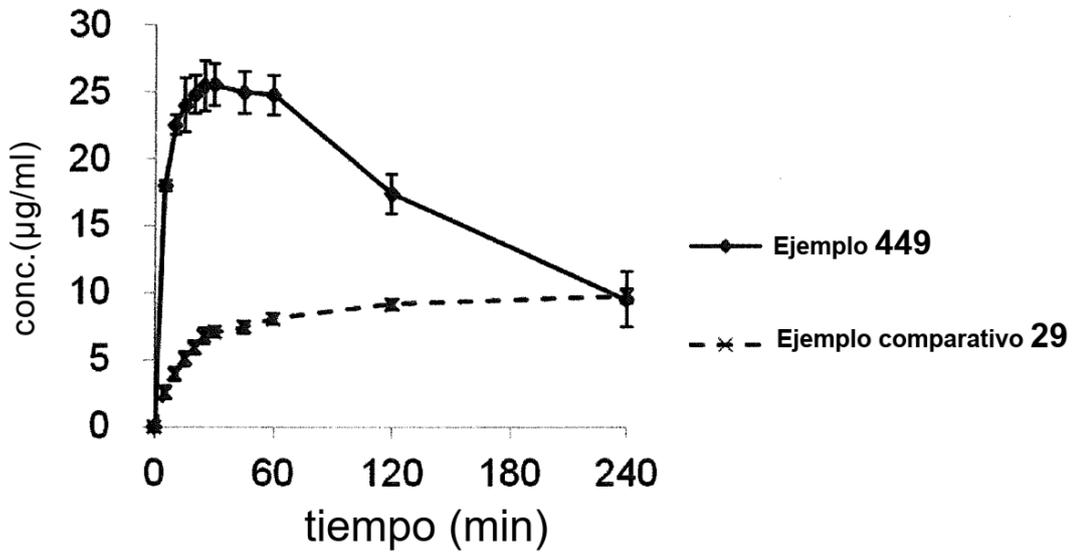
[Fig. 22]



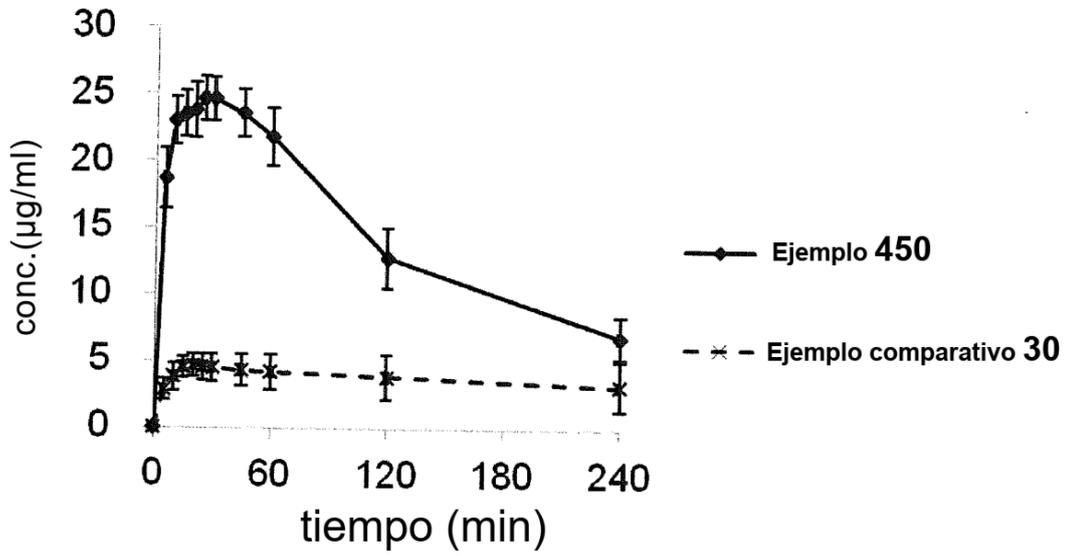
[Fig. 23]



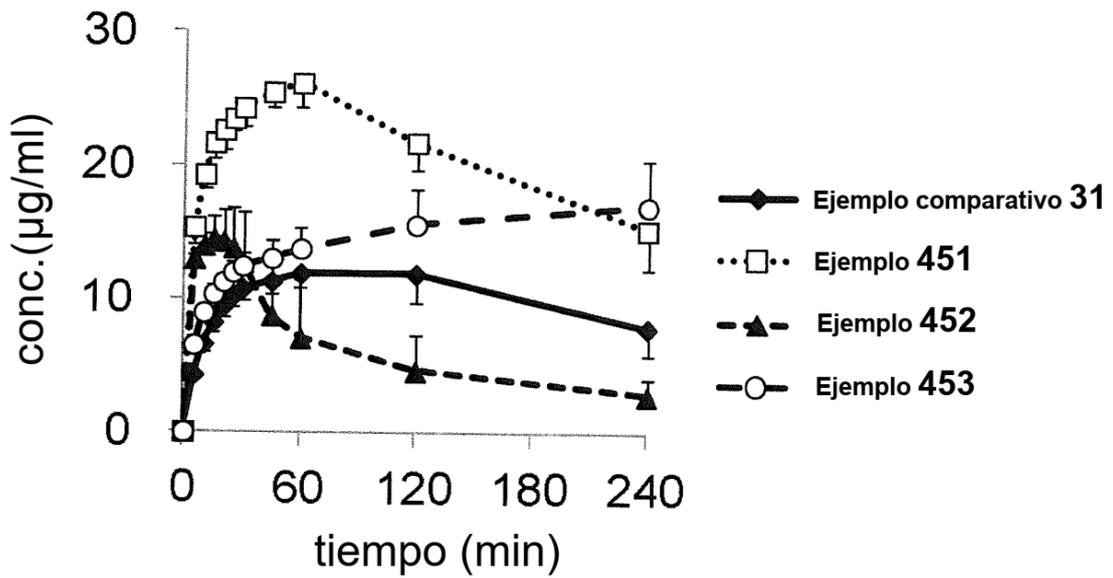
[Fig. 24]



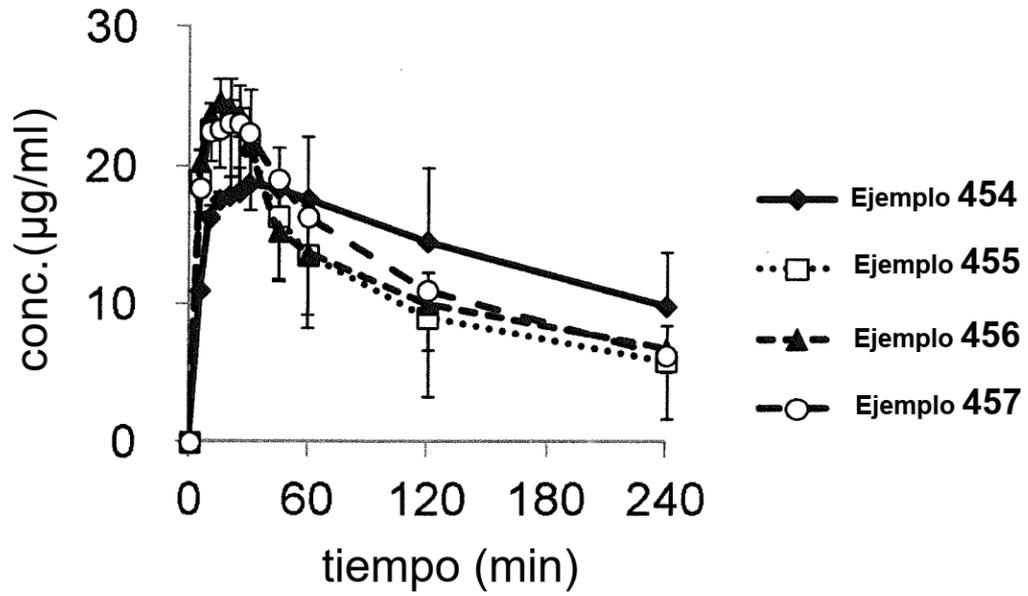
[Fig. 25]



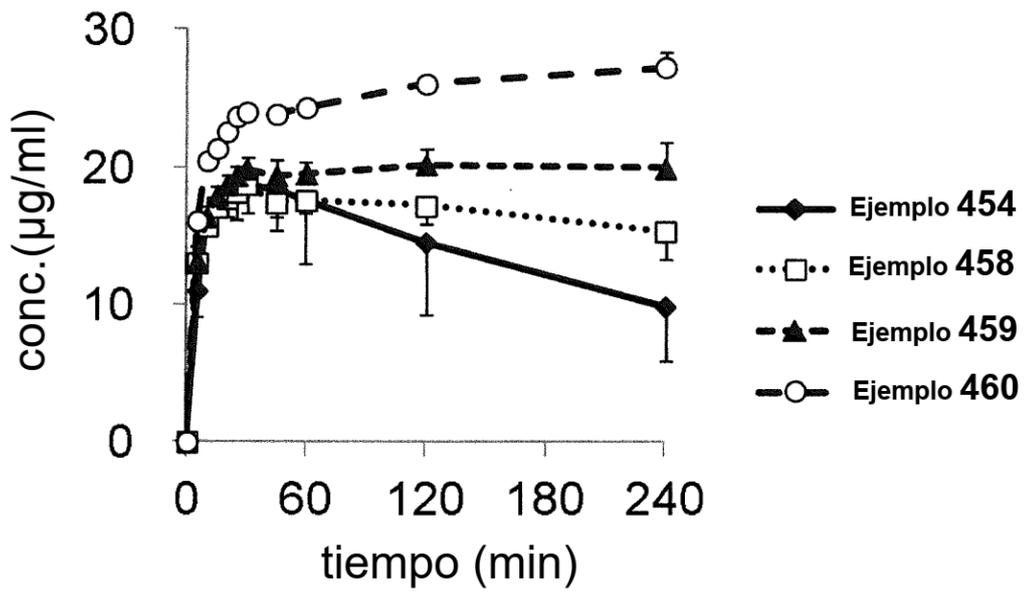
[Fig. 26]



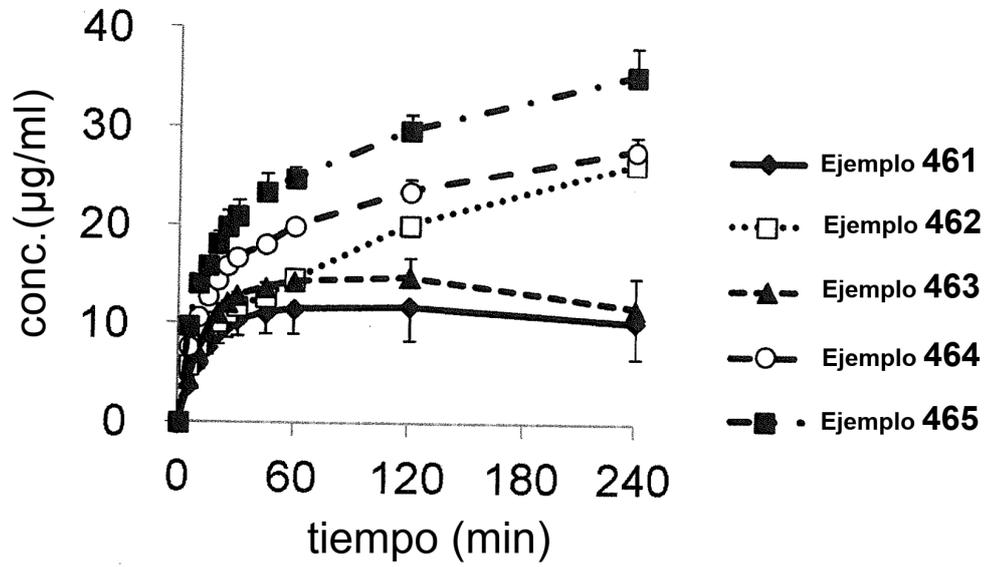
[Fig. 27]



[Fig. 28]



[Fig. 29]



[Fig. 30]

