

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 123**

51 Int. Cl.:

C07D 215/26 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2014 PCT/IN2014/050006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2014 E 14877661 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3092217**

54 Título: **Proceso novedoso para la preparación de indacaterol o sus sales aceptables farmacéuticamente**

30 Prioridad:

09.01.2014 IN 116CH2014

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

29.03.2021

73 Titular/es:

**DAVULURI, RAMAMOCHAN RAO (100.0%)
Sanali Info Park 'A' Block, Ground Floor 8-2-
120/113 Rd. No 2, Banjara Hills
Hyderabad 500 034, IN**

72 Inventor/es:

**RAVI, PONNAIAH;
NEELA, PRAVEEN KUMAR;
BATTHINI, GURUSWAMY;
VENUGOPALARAO, NARAYANA y
DONGARI, NARESH**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 815 123 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

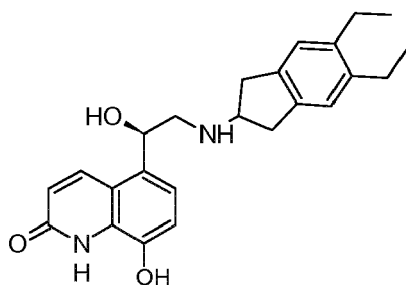
Proceso novedoso para la preparación de indacaterol o sus sales aceptables farmacéuticamente

5 **SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de indacaterol, o sus sales aceptables farmacéuticamente, y a productos intermedios novedosos empleados en la preparación de los mismos.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

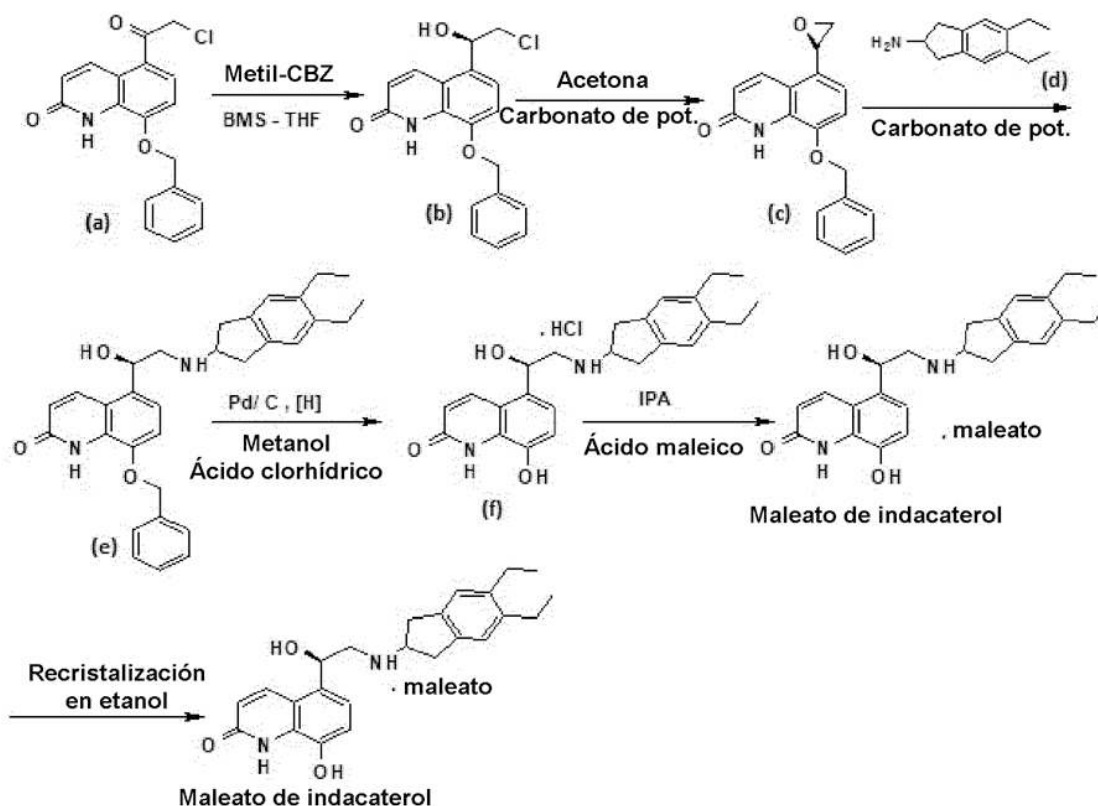
El indacaterol se conoce químicamente como (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, que tiene la fórmula I tal como se menciona a continuación:



15

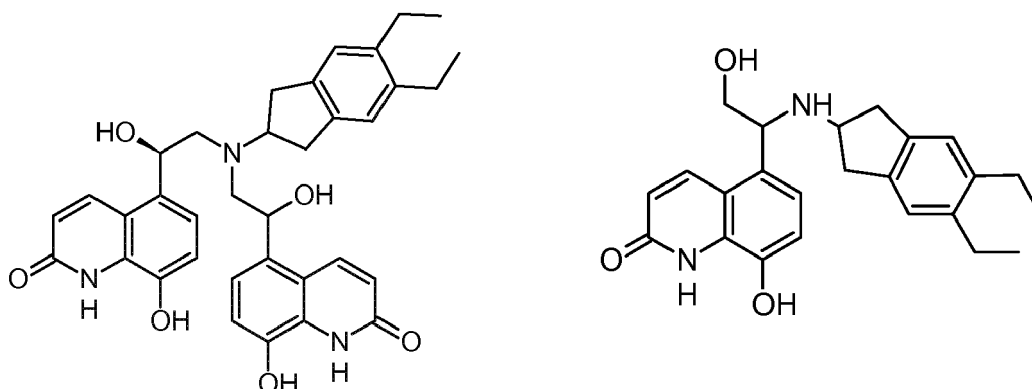
El indacaterol es un agonista β_2 inhalado de acción prolongada comercializado por Novartis con el nombre comercial Arcapta Neohaler en EE.UU. y Onbrez en Europa. El indacaterol se comercializa como sal de maleato. El indacaterol se dio a conocer por primera vez en la Patente US6878721 (denominada en el presente documento Patente US'721). El proceso para el maleato de indacaterol tal como se describe en la Patente US'721 se representa a continuación:

20



25 El proceso anterior para la preparación de maleato de indacaterol comprende la etapa de hacer reaccionar 8-oxi sustituido-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona (c) con 2-amino-(5,6-dietil)-indano (d) para formar un producto intermedio, 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona (e). Esta etapa de reacción no es regioselectiva, así, junto con el producto deseado 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-

8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona, también se pueden formar como impurezas los compuestos mencionados a continuación.



5 Además, la mezcla de reacción anterior sólo contiene de aproximadamente el 60 % al 80 % del compuesto deseado, es decir, 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi sustituido-(1H)-quinolin-2-ona. La purificación de este producto intermedio se realiza utilizando cromatografía en gel de sílice, que resulta tediosa y requiere una gran cantidad de disolventes y no es adecuada para la síntesis a nivel industrial.

10 La Patente US7534890 da a conocer un proceso que evita la purificación en columna mediante la formación de sales de adición de ácido del producto intermedio (fórmula IV). También se dan a conocer procesos para la preparación de indacaterol, o sus sales aceptables farmacéuticamente, en Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 21, n.º 5, (2011-03-01), págs. 1354-1358, las Patentes WO2000/075114, WO2005/0123684, WO2008/093188, WO2013/132514 A2, WO2004087668, WO 2014/044566 A1, WO 2014/154841 A1 y WO 2014/044288 A1.

15 Se observa que los procesos de la técnica anterior son complicados, caros e inadecuados para la preparación industrial a gran escala, por tanto, existe la necesidad de desarrollar un proceso novedoso, de importancia económica, para la preparación de indacaterol, o sus sales aceptables farmacéuticamente, para la preparación a gran escala.

20 OBJETIVOS DE LA INVENCION

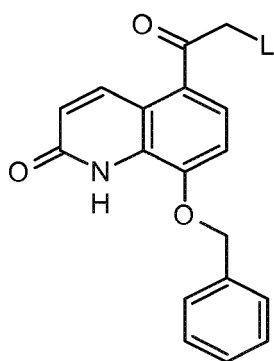
25 El principal objetivo de la presente invención es dar a conocer un proceso novedoso, de importancia económica, para la preparación de indacaterol, o sus sales aceptables farmacéuticamente, para la preparación industrial a gran escala.

Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer productos intermedios novedosos para la preparación de indacaterol y un proceso para la preparación de los mismos.

30 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

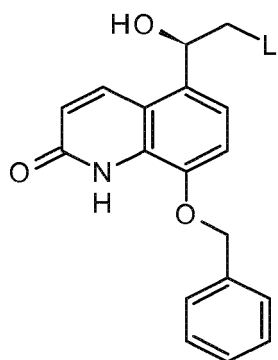
35 Por consiguiente, la presente invención da a conocer un proceso novedoso para la preparación de base libre de indacaterol, o su sal aceptable farmacéuticamente, que comprende las etapas de:

i) tratar el compuesto de fórmula II



II

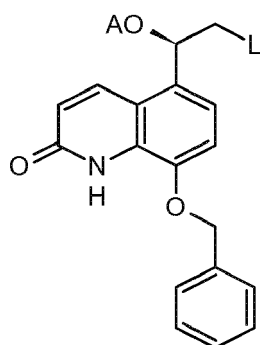
40 con un agente reductor para obtener el compuesto de fórmula III



III

en la que L es un buen grupo saliente;

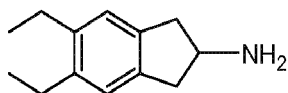
- 5 ii) tratar el compuesto de fórmula III con un reactivo de protección sililado para obtener el compuesto de fórmula IV



IV

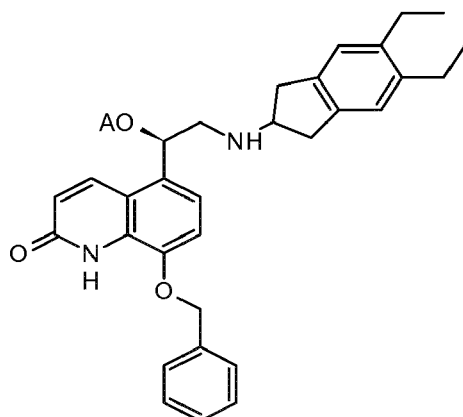
en la que A es un grupo protector sililado;

- 10 iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V, o sus derivados, en presencia de una base



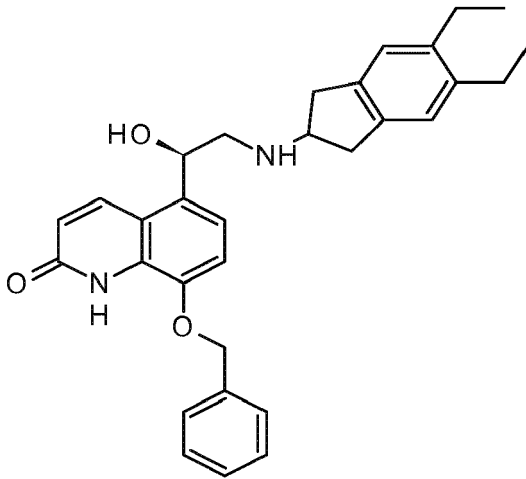
V

- 15 para obtener el compuesto de fórmula VI,



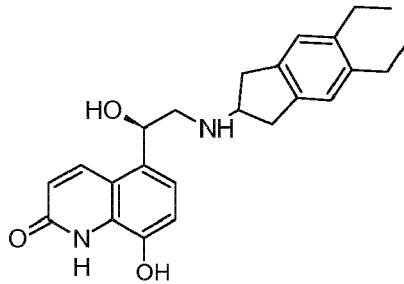
VI

- 20 iv) desililar el compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula VII



VII

v) desbencilar el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula I, base libre de indacaterol;



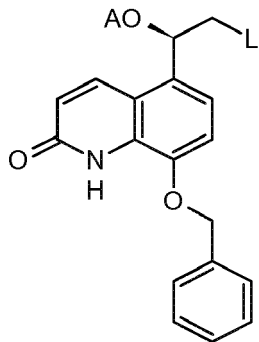
I

5

vi) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I en sus sales de adición de ácido, preferentemente, sales aceptables farmacéuticamente.

10 La presente invención también da a conocer un proceso para la preparación del compuesto de fórmula VI, que comprende la etapa de:

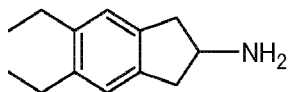
i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV



IV

15

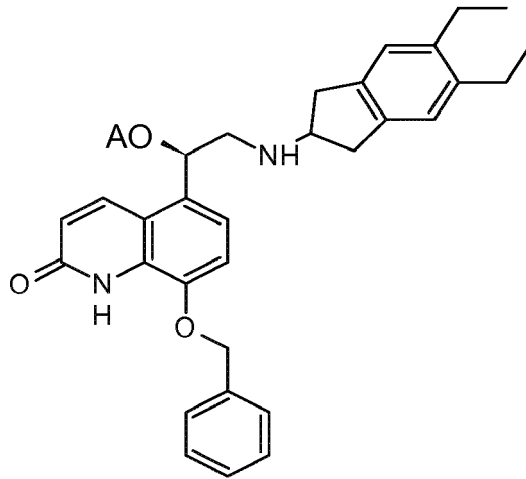
con un compuesto de fórmula V, o sus derivados, en presencia de una base.



V

20

para obtener el compuesto de fórmula VI



VI

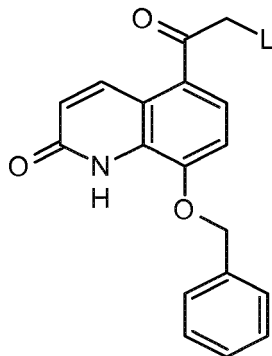
en la que A es un grupo protector sililado.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención da a conocer un proceso mejorado para la preparación de indacaterol, o sus sales aceptables farmacéuticamente.

10 En una realización, la presente invención da a conocer un proceso para la preparación de base libre de indacaterol, o su sal aceptable farmacéuticamente, que comprende las etapas de:

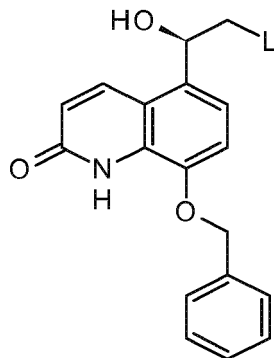
i) tratar el compuesto de fórmula II



II

15

con el agente reductor para obtener el compuesto de fórmula III

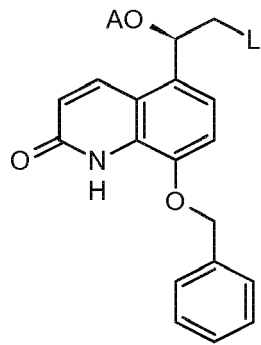


III

20

en la que L es un buen grupo saliente;

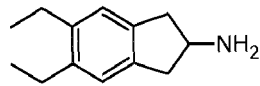
ii) tratar el compuesto de fórmula III con un reactivo de protección sililado para obtener el compuesto de fórmula IV



IV

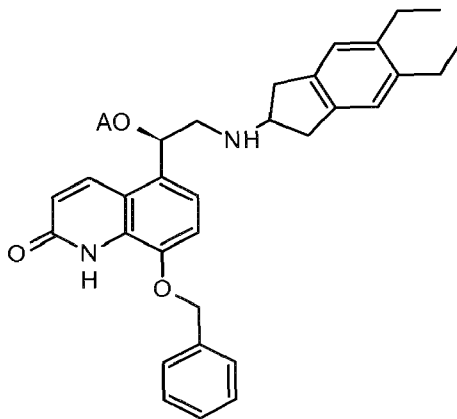
en la que A es un grupo protector sililado;

- 5 iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V, o sus derivados, en presencia de una base



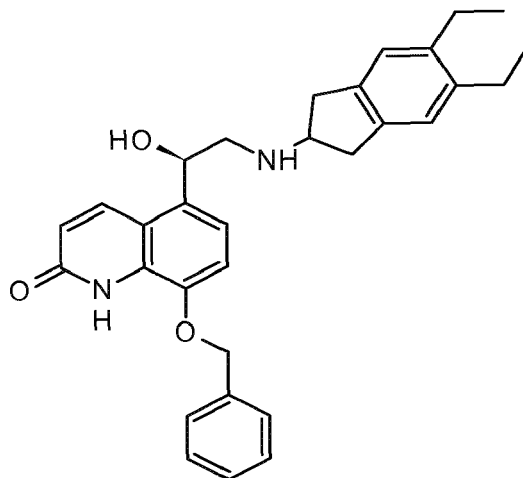
V

- 10 para obtener el compuesto de fórmula VI,



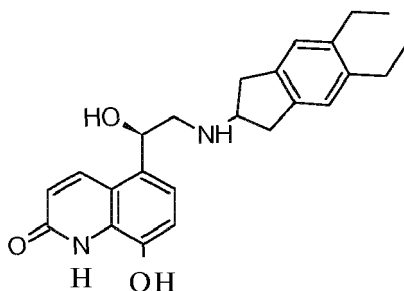
VI

- 15 iv) desililar el compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula VII



VII

- v) desbencilar el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula I, base libre de indacaterol



I

vi) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I en su sal de adición de ácido, preferentemente, sales aceptables farmacéuticamente.

5 El grupo saliente representa cualquier grupo saliente adecuado que puede ser halógeno, metoxilo, tosilato, mesilato, etc., u otro conocido por un experto en la materia.

10 El agente reductor empleado en la etapa (i) se selecciona del grupo que incluye, pero sin limitación a los mismos, agentes reductores asimétricos, tales como boranos como THF-borano, DMS-diborano con catalizador quiral, metil-CBS, fenil-CBS, cloruro de DIP, y borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de alcoxi-aluminio, borohidruros de alcoxi.

15 El agente de sililación empleado en la etapa (ii) se puede seleccionar del grupo que comprende cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCl), cloruro de trimetilsililo, metildiclorosilano, metildietoxisilano, metildimetoxisilano, triclorosilano, trietoxisilano, trimetoxisilano, silazano, hexametildisilazano, hexametildisilazano, clorotrimetilsilano, bis-trimetil-silil-acetamida, preferentemente, cloruro de terc-butildimetilsililo.

20 La base empleada en la etapa (iii) se selecciona del grupo de base orgánica o base inorgánica, en el que la base orgánica se selecciona de aminas cíclicas o acíclicas de C1 a C6, que incluyen, pero sin limitación a las mismas, isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperazina, N-metilpiridina, N-metilpirrolidona, DBU, DABCO, DIPEA y trietilamina. La base inorgánica se puede seleccionar del grupo que consiste en metales alcalinos, tales como sodio, potasio, litio, o carbonatos de metal alcalino como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, o bicarbonatos de metal alcalino como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio, o hidróxidos de metal alcalino como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, alcóxidos de metal, por ejemplo, alcóxidos de sodio, litio o potasio, terc-butóxido de sodio e hidruro de sodio, incluyendo que se puede utilizar la combinación de las bases orgánicas e inorgánicas anteriores en cualquier proporción, preferentemente, N-metilpirrolidona.

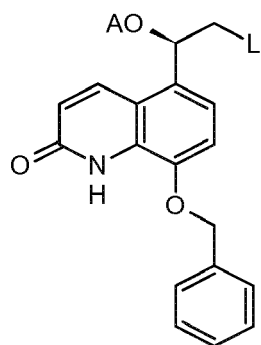
30 La desililación es la inversa de la sililación: el grupo sililo se intercambia por un protón. Los agentes de desililación empleados en la etapa (iv) se seleccionan de las diversas sales de fluoruro, tales como los fluoruros de sodio, potasio, tetra-n-butilamonio, preferentemente, fluoruro de tetra-n-butilamonio.

35 Los agentes de desbencilación empleados en la etapa (v) se seleccionan de nitrato cérico de amonio, bromato de sodio con ditionato de sodio, paladio con carbono, paladio con óxido de aluminio, preferentemente, paladio con carbono.

40 El disolvente orgánico adecuado empleado en las etapas (i) a (vi) se selecciona del grupo, pero sin limitación a los mismos, de alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; cetonas, tales como acetona, metil isobutil cetona y similares; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres, tales como dimetil éter, dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter y similares; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y similares; hidrocarburos, tales como hexano, benceno, xileno, tolueno y similares, y disolventes polares apróticos, tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; y mezclas de los mismos.

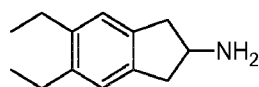
50 La segunda realización de la presente invención da a conocer un proceso novedoso para la preparación de un compuesto de fórmula VI, que comprende la etapa de:

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV



IV

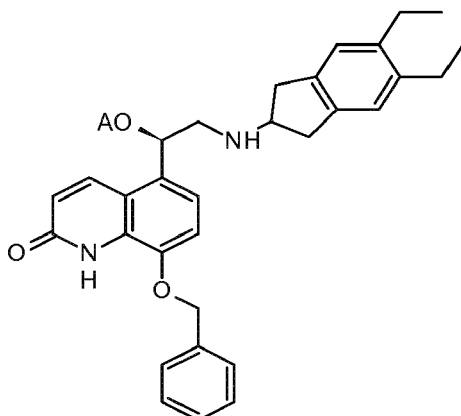
con un compuesto de fórmula V, o sus derivados, en presencia de una base



V

5

para obtener el compuesto de fórmula VI,



VI

10

en la que A es un grupo protector sililado.

El grupo saliente representa cualquier grupo saliente adecuado que puede ser halógeno, metoxilo, tosilato, mesilato, etc., u otro conocido por un experto en la materia.

15

La base empleada en la etapa (i) se selecciona del grupo de base orgánica o base inorgánica, en el que la base orgánica se selecciona de aminas cíclicas o acíclicas de C1 a C6 que incluyen, pero sin limitación a las mismas, isopropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-metilpiperazina, N-metilpiridina, DBU, DABCO y trietilamina. La base inorgánica se puede seleccionar del grupo que consiste en metales alcalinos, tales como sodio, potasio, litio, o carbonatos de metal alcalino como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, o bicarbonatos de metal alcalino como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de cesio, o hidróxidos de metal alcalino como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, alcóxidos de metal, por ejemplo, alcóxidos de sodio, litio o potasio, terc-butóxido de sodio e hidruro de sodio, incluyendo que se puede utilizar la combinación de las bases orgánicas e inorgánicas anteriores en cualquier proporción.

20

25

El disolvente orgánico adecuado empleado en la etapa (i) se selecciona del grupo, pero sin limitación a los mismos, de alcoholes, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; cetonas, tales como acetona, metil isobutil cetona y similares; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; éteres, tales como dimetil éter, dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter y similares; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y similares; hidrocarburos, tales como hexano, benceno, xileno, tolueno y similares, y disolventes polares apróticos, tales como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; y mezclas de los mismos.

30

35

El proceso de la presente invención da a conocer maleato de indacaterol puro que tiene una pureza no inferior al 98 %, preferentemente, se obtiene una pureza de más del 99,5 %.

Se dan a conocer los siguientes ejemplos para permitir que un experto en la materia ponga en práctica la presente invención y son meramente ilustrativos del proceso de la presente invención. Sin embargo, no se pretende limitar en modo alguno el alcance de la presente invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona

10 A una mezcla de tetrahidrofurano (1400 ml) y 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona (compuesto de bromo) (100 g), se le añadió lentamente R-metil-CBS (7,5 g) a 25-30 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0-5 °C, seguido por la adición de complejo de boro-sulfuro de dimetilo (24,3 g) a 0-10 °C. Se agitó la masa de reacción durante 1-2 h a 0-10 °C. El avance de la reacción se supervisó mediante HPLC. Después de completarse la reacción, se añadió lentamente metanol (100 ml) a la masa de reacción durante 30 minutos y se agitó durante 15 minutos a 0-10 °C. Se destiló el contenido a vacío a una temperatura de 40-45 °C y se enfrió hasta 25-30 °C. Se añadió lentamente la mezcla de reacción enfriada a una solución de ácido clorhídrico a 25-30 °C y se agitó durante 1-2 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (300 ml) y se secó a 65-70 °C durante 8 horas. % de rendimiento: 95 %.

Ejemplo 2: preparación de (R)-8-(benciloxi)-5-[2-bromo-1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona.

20 A una mezcla de cloroformo (900 ml), el compuesto de hidroxibromo obtenido en el ej. 1 (100 g) e imidazol (72,77 g), se le añadió solución de cloruro de TBDMS a 25-30 °C y se sometió a reflujo durante 10 horas. El avance de la reacción se supervisó mediante HPLC. Después de completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta 15-20 °C, se lavó con solución de HCl al 5 % y se destiló a vacío a 45-50 °C para obtener un residuo. El residuo se mezcló con n-heptano (255 ml) y se agitó durante 1 hora a 25-30 °C. El sólido resultante se filtró, se lavó con n-heptano y se secó a 60-65 °C durante 5 horas. Rendimiento: 85 %.

Ejemplo 3: preparación de maleato de bencil-indacaterol.

30 **Etapa A:** se añadió 5,6-dietil-2-amino-indano (87,14 g) a una mezcla de 1-metilpirrolidona (500 ml) y el compuesto de bromo protegido con sililo obtenido en el ej. 2 (150 g) y se calentó hasta 95-100 °C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 12 horas a 95-100 °C hasta completarse la reacción. El avance de la reacción se supervisó mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 a 30 °C, seguido por la adición de agua (300 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica así separada se destiló a vacío a 50-55 °C para obtener un residuo.

35 **Etapa B:** el residuo obtenido en la etapa A se llevó a tetrahidrofurano (500 ml), se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (58,05 g) y se calentó hasta 50-55 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a una temperatura de 50-55 °C. El avance de la reacción se supervisó mediante HPLC. La mezcla de reacción se destiló a vacío a 45-50 °C para obtener un residuo. El residuo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico diluido (800 ml), se agitó durante 1 hora a una temperatura de 25-30 °C. El sólido aislado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó a 60-65 °C durante 8 horas. Rendimiento: 78,22 %

40 **Etapa C:** al producto obtenido en la etapa B, se le añadió agua y diclorometano y se ajustó el pH a 9,0-9,5 con solución de carbonato de sodio. La fase orgánica así separada se destiló a vacío a 40-45 °C para obtener un residuo. El residuo obtenido se mezcló con alcohol isopropílico (200 ml) y ácido acético (100 ml) y se calentó el contenido hasta 45-50 °C. Se añadió lentamente una solución en isopropanol de ácido maleico (13,22 g de ácido maleico en 100 de isopropanol) al contenido a 45-50 °C y se calentó hasta 60-65 °C durante 1 hora. A continuación, se enfrió el contenido hasta 25-30 °C y se agitó durante 2,0 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (100 ml) y se secó a 55-60 °C durante 5 horas. Rendimiento: 95 %.

Ejemplo 4: preparación de la base libre de indacaterol.

50 A una mezcla de metanol (100 ml), ácido acético (10 ml), el bencil-indacaterol (10 g), se le añadió paladio/carbono (1,0 g) y, a continuación, se mantuvo durante 4 h a 25-30 °C con una presión de hidrógeno de 3 - 4 kg/cm². El avance de la reacción se supervisó mediante HPLC. Después de completarse la reacción, el catalizador se filtró, se lavó con metanol (10 ml) y se destiló el filtrado a vacío a 50-55 °C para obtener un residuo. El residuo se mezcló con diclorometano y agua. La fase de diclorometano separada se destiló a vacío a 40-45 °C para obtener un residuo. El residuo así obtenido se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se enfrió hasta 0-5 °C. Se agitó el contenido durante 1 hora a 0-5 °C hasta la formación del sólido. El sólido formado se filtró, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó a 60-65 °C durante 5 horas. % de rendimiento: 88,5 %.

Ejemplo 5: preparación del maleato de indacaterol.

Se agitó una mezcla de alcohol isopropílico (25 ml) y base libre de indacaterol (5 g) durante 10 min a 25-30 °C y se

ES 2 815 123 T3

calentó hasta 50-55 °C para obtener una solución transparente. Se filtró la solución transparente. Al filtrado, se le añadió solución de ácido maleico y se mantuvo a la temperatura de reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió en primer lugar hasta 25-30 °C, a continuación, se enfrió lentamente hasta 0-5 °C y se mantuvo durante dos horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con alcohol isopropílico helado (10 ml) y se secó a 60-65 °C a vacío durante 10 horas. % de rendimiento: 92,5 %.

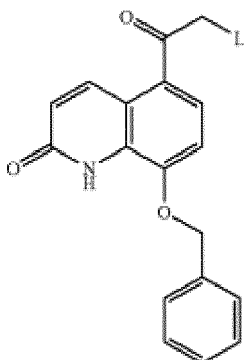
5

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de base libre de indacaterol o su sal aceptable farmacéuticamente, que comprende las etapas de:

5

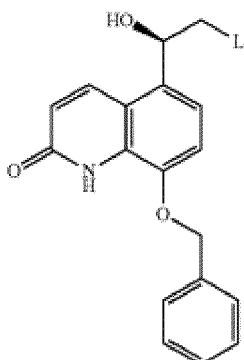
i) tratar el compuesto de fórmula II;



II

10

con el agente reductor para obtener el compuesto de fórmula III;

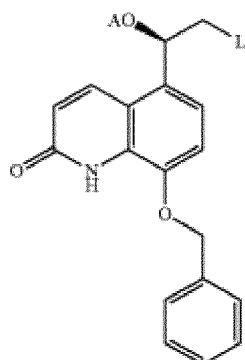


III

en la que L es un grupo saliente;

15

ii) tratar el compuesto de fórmula III con un reactivo de protección sililado para obtener el compuesto de fórmula IV;

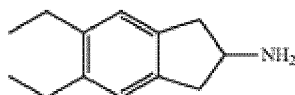


IV

en la que A es un grupo protector sililado;

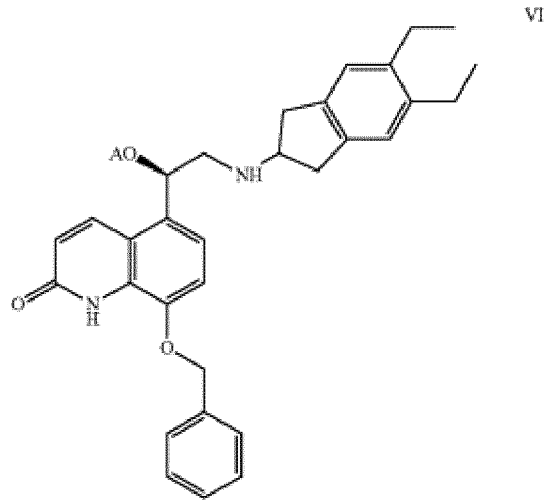
20

iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula V, o sus derivados, en presencia de una base;



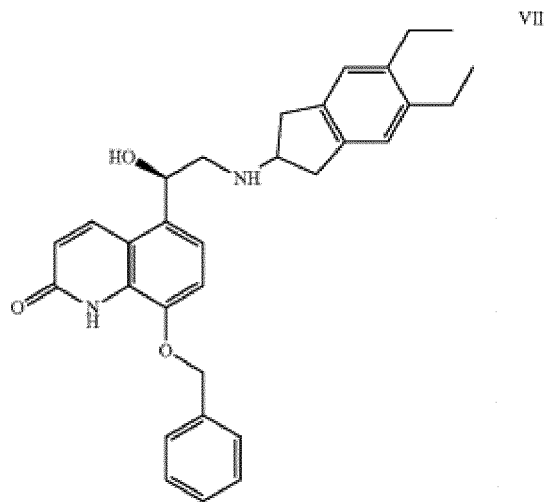
V

para obtener el compuesto de fórmula VI,



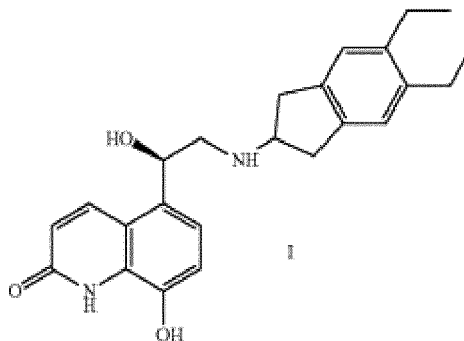
5

iv) desililar el compuesto de fórmula VI para obtener el compuesto de fórmula VII;



10

v) desbencilar el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula I, base libre de indacaterol;



15

vi) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula I en sus sales aceptables farmacéuticamente.

2. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el agente reductor utilizado en la etapa (i) es metil-CBS.

3. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el agente de sililación utilizado en la etapa (ii) es cloruro de butildimetilsililo, TBDMSCl

20

4. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la base utilizada en la etapa (iii) es N-metilpirrolidona.
5. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el agente de desililación utilizado en la etapa (iv) es fluoruro de tetra-n-butilamonio.
- 5 6. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el agente de desbencilación utilizado en la etapa (v) es paladio con carbono.
- 10 7. Proceso, según la reivindicación 1, en el que los disolventes utilizados en la etapa (i) a la etapa (vi) son metanol, tetrahidrofurano, cloroformo, acetato de etilo, dicloruro de metileno y alcohol isopropílico.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- US 6878721 B
- US 7534890 B
- WO 2000075114 A
- WO 20050123684 A
- WO 2008093188 A
- WO 2013132514 A2
- WO 2004087668 A
- WO 2014044566 A1
- WO 2014154841 A1
- WO 2014044288 A1

Literatura no patente citada en la descripción

- *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 01 March 2011, vol. 21 (5), 1354-1358