(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 971 497**

(51) Int. Cl.:

C07D 235/10	(2006.01)	***C07D 471/04***	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	***C12N 15/09***	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	***C07D 405/12***	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	***C07D 413/14***	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2018 PCT/JP2018/037283**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2019 WO19070044**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2018 E 18864009 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3693360**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos**

(30) Prioridad:

06.10.2017 JP 2017195906

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2024

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

HASUI, TOMOAKI;
NAKAMURA, SHINJI;
MIKAMI, SATOSHI y
YAMASHITA, TOHRU

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Compuestos heterocíclicos

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, particularmente a un compuesto heterocíclico que tiene un efecto potenciador del receptor AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), que se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

(Antecedentes de la invención)

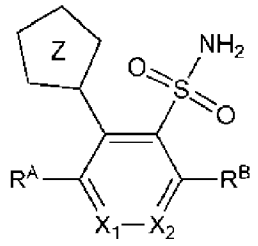
El ácido glutámico es un neurotransmisor excitador presente con mayor abundancia en el sistema nervioso central de los mamíferos. El ácido glutámico desempeña un papel importante en la cognición, el estado de ánimo y el control de la función motora, y la neurotransmisión del mismo se vuelve inestable en las enfermedades psiquiátricas y la neuropatía. Los receptores de ácido glutámico se clasifican en canales iónicos activados por ligando y receptores de tipo conjugado con proteína G, y el canal iónico activado por ligando se clasifica además en receptor de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptor de ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) y receptor de ácido kaínico (KA) (Documento no de patente 1).

El receptor AMPA es un tipo de receptor para el neurotransmisor excitador ácido glutámico y recibió su nombre en función de la activación selectiva del receptor por AMPA. El receptor AMPA consiste en 4 subunidades (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4). Cada subunidad contiene variantes de corte y empalme de tipo flip y flop. En el cuerpo vivo, el receptor AMPA forma un tetrámero homogéneo o heterogéneo que consiste en dichas subunidades. Se ha informado que la propiedad fisiológica del receptor AMPA varía dependiendo de las subunidades que constituyen el receptor (Documentos no de patente 1, 2 y 3).

La importancia del receptor AMPA en la fisiología cerebral es bien conocida y se espera que un compuesto que tenga un efecto potenciador del receptor AMPA sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, enfermedad neurodegenerativa, trastornos de memoria, un trastorno del sueño, enfermedades genéticas asociadas con trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular y pérdida de audición (Documentos que no son de patente 4 a 10).

Como compuesto heterocíclico, se divulgan los siguientes compuestos.

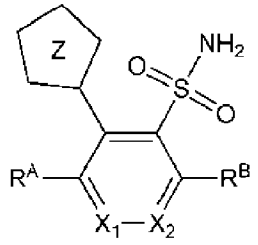
(1) El Documento de Patente 1 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en donde cada símbolo es como se define en el documento,
que es un inhibidor de la metalo-P-lactamasa y es útil como agente antimicrobiano y similares.

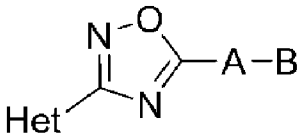
(2) El Documento de Patente 2 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en donde cada símbolo es como se define en el documento,
que es un inhibidor de la metalo-P-lactamasa y es útil como agente antimicrobiano y similares.

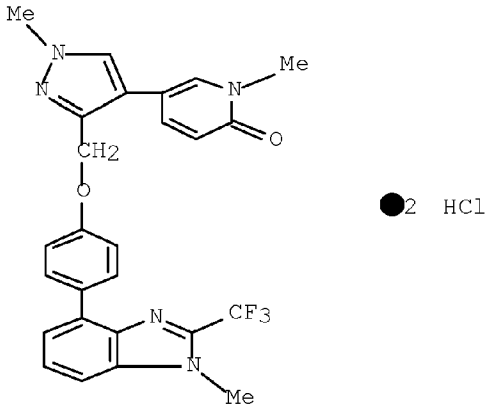
(3) El Documento de Patente 3 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(1)

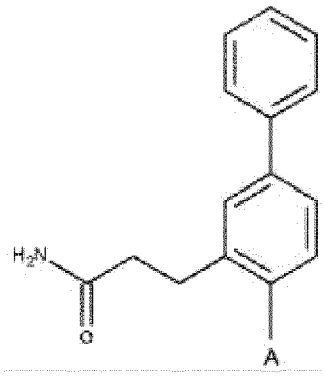
en donde cada símbolo es como se define en el documento,
que es un agonista del receptor de serotonina y es útil para la demencia de tipo Alzheimer, la depresión, la esquizofrenia y similares.

(4) El Documento No Patente 11 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



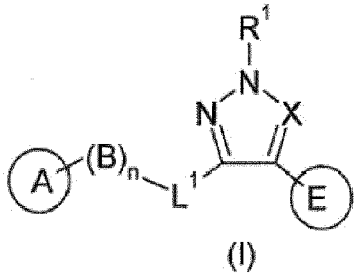
que es un inhibidor de la PDE10A y es útil para la esquizofrenia y similares.

(5) El Documento de Patente 4 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en donde cada símbolo es como se define en el documento,
que es útil para la hipertensión, la fibrosis y similares.

(6) El Documento de Patente 5 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



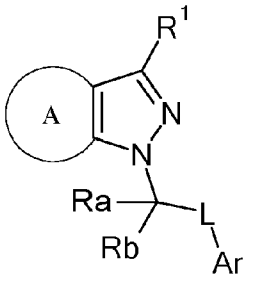
(I)

en donde cada símbolo es como se define en el documento,

que es un inhibidor de la PDE10A y es útil para la esquizofrenia, la ansiedad, la enfermedad de Huntington, la drogodependencia, el deterioro cognitivo causado por la enfermedad de Alzheimer y síntomas periféricos de la misma, y similares.

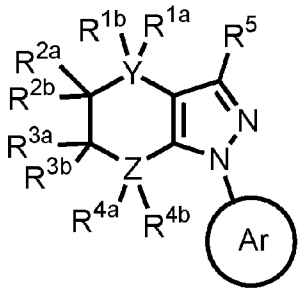
Asimismo, como compuesto heterocíclico que tiene un efecto potenciador del receptor AMPA, se divulgan los siguientes compuestos.

(7) El Documento de Patente 6 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



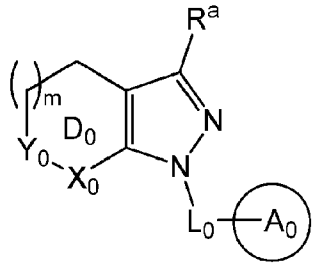
en la que cada símbolo es como se define en el documento.

(8) El Documento de Patente 7 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



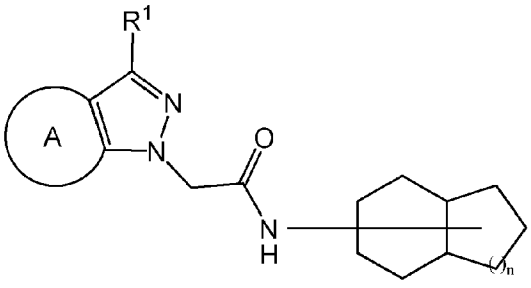
en la que cada símbolo es como se define en el documento.

(9) El Documento de Patente 8 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



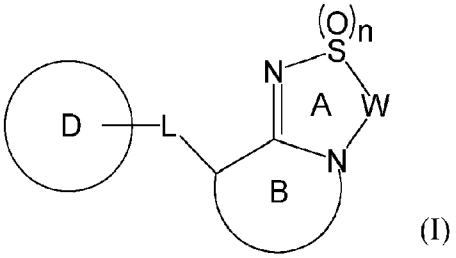
en la que cada símbolo es como se define en el documento.

(10) El Documento de Patente 9 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que cada símbolo es como se define en el documento.

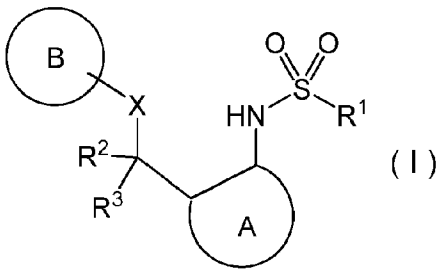
(11) El Documento de Patente 10 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en la que cada símbolo es como se define en el documento.

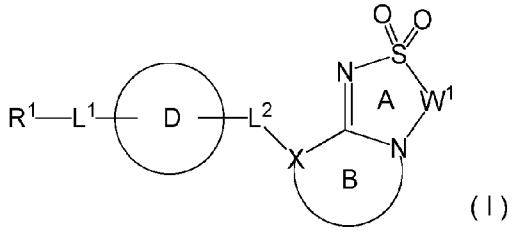
(12) El Documento de Patente 11 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en la que cada símbolo es como se define en el documento.

(13) El Documento de Patente 12 divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I)

en la que cada símbolo es como se define en el documento.

Lista de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1: Documento WO 2016/210234
Documento de patente 2: Documento WO 2016/206101
Documento de patente 3: Documento WO 2014/092104
Documento de patente 4: Documento WO 2015/039172
Documento de patente 5: Documento WO 2012/133607
Documento de patente 6: Documento WO 2009/119088
Documento de patente 7: Documento WO 2010/140339
Documento de patente 8: Documento WO 2011/036889
Documento de patente 9: Documento WO 2011/036885
Documento de patente 10: Documento WO 2012/020848
Documento de patente 11: Documento WO 2012/137982
Documento de patente 12: Documento WO 2013/118845

Documentos no de patente

Documento No de Patente 1: Pharmacological Reviews, Vol.51, pág. 7-61, 1999
Documento No de Patente 2: Neuropharmacology, Vol.34, pág.123-139, 1995
Documento No de Patente 3: Annual Review of Neuroscience, Vol.25, pág. 103-126, 2002
Documento No de Patente 4: CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, Vol.7, pág. 129-143, 2008
Documento No de Patente 5: Current Opinion in Drug Discovery and Development, Vol.9, pág. 571-579, 2006
Documento No de Patente 6: Journal of Neuroscience, Vol.27, pág.10912-10917, 2007
Documento No de Patente 7: Journal of Neuroscience, Vol.27, pág.5338-5348, 2007
Documento No de Patente 8: Neurobiology of Disease, Vol.47, pág. 210-215, 2012
Documento No de Patente 9: Journal of Neuroscience, Vol.31, pág. 3766-3775, 2011

Documento No de Patente 10: Journal of Neurophysiology, Vol.94, pág.1814-1824, 2005
Documento No de Patente 11: Bioorganic Medicinal Chemistry, Vol.23(13), pág. 3351-67

Sumario de la invención

[Problemas a resolver con la invención]

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto heterocíclico que tiene un efecto potenciador del receptor AMPA, que se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (potenciador del receptor AMPA; El potenciador del receptor AMPA a veces también se denomina modulador positivo del receptor AMPA, AMPAquina, modulador alostérico del receptor AMPA, modulador alostérico positivo del receptor AMPA o modulador alostérico positivo del receptor AMPA).

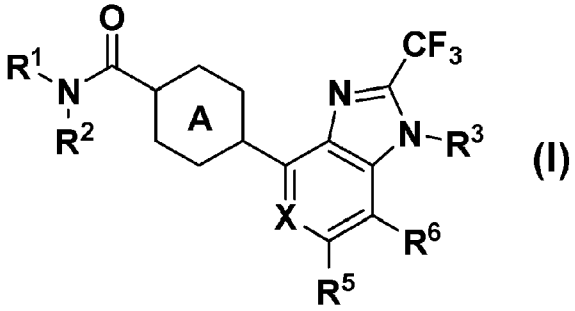
Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en el presente documento deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo (en la presente memoria descriptiva, a veces denominado compuesto (I) o simplemente como el compuesto de la presente invención) puede tener un efecto potenciador del receptor AMPA y realizaron más estudios, lo que dio como resultado que se completara la presente invención. En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I) y un profármaco del mismo a veces también se denominan colectivamente el compuesto de la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo;
en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} o

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes A (definido a continuación),
R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A (definido a continuación), X es CR^4 o N,
R^4, R^5 y R^6 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes A (definido a continuación) o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes A (definido a continuación) y
el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} y (iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

o una sal del mismo.

[2] El compuesto o sal del punto [1] mencionado anteriormente, en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} o
(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

X es CR^4 o N;
R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno o
(3) un grupo alquilo C_{1-6};

R^5 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6};

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 átomos de halógeno.

[3] El compuesto o sal del punto [1] mencionado anteriormente, en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} o

(3) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno y
(b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(2) un anillo de oxazepano opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno,
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6},
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

X es CR^4 o N;
R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno o
(3) un grupo alquilo C_{1-6};

R^5 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6};

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 átomos de halógeno.

[4] El compuesto o sal del punto [1] mencionado anteriormente, en donde

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;
X es CH o N;
R^3 es un átomo de hidrógeno;
R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 2 átomos de halógeno o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno.

[5] El compuesto o sal del punto [1] mencionado anteriormente, en donde

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con dos átomos de halógeno;
X es CH o N;
R^3 es un átomo de hidrógeno;
R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno.

[6] (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.
[7] (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan -4-il)metanona o una sal de la misma.

[8] (5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.
[9] Un medicamento que comprende el compuesto o sal de cualquiera de [1] a [8] mencionados anteriormente.
[10] El medicamento del [9] mencionado anteriormente, que es un potenciador del receptor AMPA.
[11] El medicamento del [9] mencionado anteriormente, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
[12] El compuesto o sal de cualquiera de [1] a [8] mencionados anteriormente para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
[13] Un método para mejorar la función del receptor AMPA en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto o sal de cualquiera de [1] a [8] mencionados anteriormente.
[14] Un método para la profilaxis o tratamiento de la depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno por déficit de atención con hiperactividad en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto o sal de cualquiera de [1] a [8] mencionados anteriormente.
[15] Uso del compuesto o sal de cualquiera de los [1] a [8] mencionados anteriormente para la fabricación de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto útil que tiene un efecto potenciador del receptor AMPA, que se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica con más detalle a continuación.

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-6}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-10} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-10}" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo arilo C_{6-14}" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-16}" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C_{3-10}" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6}" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquiltio C_{1-6} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo" incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo y heptanoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y hexanoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aril C_{6-14}-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoílo y furoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo" incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6}" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo arilsulfonilo C_{6-14}" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoílo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de sustituyentes A.

[Grupo de sustituyentes A]

(1) un átomo de halógeno,
(2) un grupo nitro,
(3) un grupo ciano,
(4) un grupo oxo,
(5) un grupo hidroxi,
(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(7) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
(8) un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi),
(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),
(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),
(11) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),
(12) un grupo aril C_{6-14}-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
(13) un grupo alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
(14) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
(15) un grupo aril C_{6-14}-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
(16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
(17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
(18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
(19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
(20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
(23) un grupo formilo,
(24) un grupo carboxi,
(25) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado,
(26) un grupo aril C_{6-14}-carbonilo,
(27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
(28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
(29) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,
(30) un grupo ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
(31) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
(32) un grupo carbamoílo,
(33) un grupo tiocarbamoílo,
(34) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo,
(35) un grupo aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo),
(36) un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo, tienilcarbamoílo),
(37) un grupo heterociclilcarbamoílo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoílo, piperidinilcarbamoílo),
(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14},
(40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
(41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
(43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
(44) un grupo amino,
(45) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
(46) un grupo mono o di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino),
(47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),

(48) un grupo aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino),
(49) un grupo formilamino,
(50) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
(51) un grupo (alquil C_{1-6}) (alquil C_{1-6}-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
(52) un grupo aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
(53) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),
(54) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
(56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
(57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(58) un grupo alquenilo C_{2-6},
(59) un grupo alquinilo C_{2-6},
(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10},
(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} y
(62) un grupo arilo C_{6-14}.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 5, preferentemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y
grupos heterocíclicos aromáticos condensados policíclicos (preferentemente bicíclicos o tricíclicos) de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos condensados policíclicos (preferentemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo, y similares.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros"

incluyen quinuclidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoílo, un grupo tiocarbamoílo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoílo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoílo".

Ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterociclilsulfinilo.

En el presente documento, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclilsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

Ejemplos preferentes del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo alquenil C_{2-6}-carbonilo (por ejemplo, crotonoílo), un grupo cicloalquilcarbonilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil C_{3-10}-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo, un grupo mono o di-alquenil C_{2-6}-carbamoílo (por ejemplo, dialilcarbamoílo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10}-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo), un grupo tiocarbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, N-etil-N-metiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-alquenil C_{2-6}-tiocarbamoílo (por ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10}-tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo heterocicliltiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6}, un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, un grupo fosfono y un grupo mono o di-alquilfosfono C_{1-6} (por ejemplo, dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, dibutilfosfono).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo, un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo alquilsulfonilo C_{6-14}, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenilamino C_{2-6} (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquilamino C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o di-aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterociclilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterociclilcarbonilamino no aromático de 3 a 14

miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C_{1-6})(alquilcarbonil C_{1-6})amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C_{1-6}) (aril C_{6-14}-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo carbamoílo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoílo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo carbamoílo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo, un grupo mono o di-alquenil C_{2-6}-carbamoílo (por ejemplo, dialilcarbamoílo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10}-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo, ciclohexilcarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbonil-carbamoílo (por ejemplo, acetilcarbamoílo, propionilcarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbonil-carbamoílo (por ejemplo, benzoilcarbamoílo) y un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo tiocarbamoílo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoílo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo tiocarbamoílo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, etiltiocarbamoílo, dimetiltiocarbamoílo, dietiltiocarbamoílo, N-etil-N-metiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-alquenil C_{2-6}-tiocarbamoílo (por ejemplo, dialiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10}-tiocarbamoílo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoílo, ciclohexiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-tiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-tiocarbamoílo (por ejemplo, benciltiocarbamoílo, fenetiltiocarbamoílo), un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, acetiltiocarbamoílo, propioniltiocarbamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbonil-tiocarbamoílo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoílo) y un grupo heterociclitiocarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoílo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoílo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo sulfamoílo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-sulfamoílo (por ejemplo, metilsulfamoílo, etilsulfamoílo, dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, N-etil-N-metilsulfamoílo), un grupo mono o di-alquenil C_{2-6}-sulfamoílo (por ejemplo, dialilsulfamoílo), un grupo mono o di-cicloalquilsulfamoílo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilsulfamoílo, ciclohexilsulfamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-sulfamoílo (por ejemplo, fenilsulfamoílo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-sulfamoílo (por ejemplo, bencilsulfamoílo, fenetilsulfamoílo), un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, acetilsulfamoílo, propionilsulfamoílo), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbonil-sulfamoílo (por ejemplo, benzoilsulfamoílo) y un grupo heterociclilsulfamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoílo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo hidroxi opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxi que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo

heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoílo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo, un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoílo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo alquilsulfonilo C_{6-14}, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo hidroxi opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alqueniloxi C_{2-6} (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril C_{6-14}-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C_{7-16}-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, *terc*-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil C_{7-16}-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, un grupo aril C_{6-14}-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Ejemplos preferentes del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo alqueniltio C_{2-6} (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C_{6-14} (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C_{7-16} (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquil C_{1-6}-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C_{6-14}-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterociclitio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A".

Ejemplos preferentes del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquilsililo C_{1-6} (por ejemplo, trimetilsililo, *terc*-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria descriptiva, ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como un átomo que constituye el anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Ejemplos preferentes del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares; y heterociclos no aromáticos condensados policíclicos (preferentemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzoimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina y similares.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "sustituyente" representado por R^1 o R^2 es preferentemente (1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo o (2) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)).

El "sustituyente" representado por R^1 o R^2 es más preferentemente

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(2) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)).

Ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" del "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" formado por R^1 y R^2 unidos unos a otros, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen un heterociclo no aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, de entre los "heterociclos no aromáticos".

El "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno" incluye un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaespiro[2,6]nonano).

Los ejemplos preferentes del "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático monocíclico de 3 a 14 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)), un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano)) y similares.

El "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" es preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)) o un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano).

El "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" es más preferentemente un anillo de morfolina, un anillo de oxazepano (preferentemente 1,4-oxazepano), un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina o un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano.

El "heterociclo no aromático que contiene nitrógeno" es además más preferentemente un anillo de morfolina o un anillo de oxazepano (preferentemente 1,4-oxazepano).

De manera especialmente preferente, el "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" es un anillo de morfolina.

El "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" del "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" formado por R^1 y R^2 unidos unos a otros, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, opcionalmente se sustituye adicionalmente, en una o más posiciones sustituibles, por sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, el Grupo de Sustituyentes A está opcionalmente sustituido además por sustituyente(s) seleccionado(s) entre el Grupo de Sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos preferentes del "sustituyente" del "heterociclo que contiene nitrógeno no aromático" incluyen

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

R^1 y R^2 son preferentemente cada uno de manera independiente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo) o
(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)) o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)), un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano)).

R^1 y R^2 son más preferentemente cada uno de manera independiente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)) o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)), un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azabiciclo[2.6]nonano)) opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

R^1 y R^2 son preferentemente además cada uno de manera independiente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo) o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo monocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)) o un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano), cada uno opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

R^1 y R^2 son aún más preferentemente cada uno de manera independiente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 átomos de

halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano.

R^1 y R^2 son incluso más preferentemente cada uno de manera independiente

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos ciano o
(2) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano.

Aún más preferentemente, R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

Aún más preferentemente, R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) sustituido además con dos átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

De manera particularmente preferente, R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano).

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" representado por R^3 está opcionalmente sustituido, en una o más posiciones sustituibles, por sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

R^3 es preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

R^3 es más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferentemente 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^3 es además más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo) sustituido con de 1 a 3 (preferentemente 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^3 es particularmente preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo) sustituido con dos átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^4, R^5 y R^6 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" representado por R^4, R^5 o R^6 opcionalmente está además adicionalmente sustituido, en una o más posiciones sustituibles, por sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

El "grupo alcoxi C_{1-6}" del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido" representado por R^4, R^5 o R^6 opcionalmente está además adicionalmente sustituido, en una o más posiciones sustituibles, por sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es 2 o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

R^4 es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

R^4 es más preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

R^4 es además más preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^4 es de forma particularmente preferente un átomo de hidrógeno.

R^5 es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

R^5 es más preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

R^5 es de forma particularmente preferente un átomo de hidrógeno.

R^6 es preferentemente un átomo de hidrógeno.

X es CR^4 o N.

X es preferentemente CH, CF, CCH_3 o N.
X es más preferentemente CH, CF o N.
X es además más preferentemente CH o N.
De manera especialmente preferente X es CH.

El anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6}.

Ejemplos del "anillo aromático de 6 miembros" incluyen un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirazina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina y un anillo de triazina. El "anillo aromático de 6 miembros" es preferentemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, de manera particularmente preferente un anillo de piridina.

El anillo A es preferentemente un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, benceno, piridina) opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

El anillo A es más preferentemente

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1de a 4 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o
(2) un anillo una piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 (preferentemente 1 o 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

El anillo A es además más preferentemente

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

El anillo A es aún más preferentemente,

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

El anillo A es de forma particularmente preferente

(1) un anillo de benceno sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

Como otra realización, el anillo A es preferentemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6}.

Ejemplos preferentes del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos:

[Compuesto A]

El compuesto (I), en el que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo) o
(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)) o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)), un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano));

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo);
X es CR^4 o N;
R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

R^5 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo); R^6 es un átomo de hidrógeno; y

El anillo A es un anillo aromático de 6 miembros (por ejemplo, benceno, piridina) opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto B]

El compuesto (I), en el que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente
(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo)) o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros (preferentemente un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)), un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azabiciclo[2.6]nonano)) opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

X es CR^4 o N (preferentemente CH, CF, CCH_3 o N);
R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^5 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1de a 4 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o
(2) un anillo una piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 (preferentemente 1 o 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto C]

[Compuesto B] en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tetrahidropiranilo) o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo monocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano)) o un anillo espiro que contiene nitrógeno de 6 a 9 miembros (por ejemplo, 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano), cada uno opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto D]

[Compuesto B] en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un grupo ciano y
(e) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) o

(3) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
(b) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano.

[Compuesto E]

El compuesto (I), en el que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente
(1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos ciano o
(2) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi)

o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferentemente 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
X es CR^4 o N (preferentemente CH, CF o N);
R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^5 es

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto F]

El compuesto (I), en el que

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo) sustituido con de 1 a 3 (preferentemente 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

X es CH o N;
R^3 es un átomo de hidrógeno;
R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto G]

[Compuesto F] en donde

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano) sustituido además con dos átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo) sustituido con dos átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto H]

[Compuesto F] en donde

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano (por ejemplo, 1,4-oxazepano);

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, etilo) sustituido con dos átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); y
el Anillo A es

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[Compuesto I]

(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4- il)metanona o una sal de la misma.
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.

Ejemplos específicos del Compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 59.

Cuando el compuesto (I) es una sal, es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable y ejemplos de dicha sal incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con un aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferentes de sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de aluminio, sal de amonio y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], *terc*-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferentes de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferentes de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.

El compuesto de materia prima y el reactivo utilizados y el compuesto obtenido en cada etapa del siguiente método de producción pueden estar cada uno en forma de sal y ejemplos de dicha sal incluyen aquellas similares a las sales del compuesto (I) y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa está en forma libre, se puede convertir en la sal objetivo según un método conocido per se. Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, se puede convertir en la forma libre objetivo o a la otra sal según un método conocido per se.

El compuesto obtenido en cada etapa se puede utilizar directamente como mezcla de reacción o como producto bruto para la siguiente reacción. Como alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y purificarse a partir de una mezcla de reacción según un método conocido per se, por ejemplo, un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, destilación fraccionada, cromatografía en columna y similares.

Cuando el compuesto de materia prima y el reactivo utilizado en cada etapa están disponibles comercialmente, el producto disponible comercialmente también se puede utilizar directamente.

En la reacción en cada etapa, si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se va a utilizar, generalmente es de 1 min-48 h, preferentemente 10 min - 8 h, a menos que se indique otra cosa.

En la reacción en cada etapa, si bien el temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se va a utilizar, generalmente es -78 °C - 300 °C, preferentemente -78 °C - 150 °C, a menos que se indique otra cosa.

En la reacción en cada etapa, si bien la presión varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se va a utilizar, es generalmente de 0,10 MPa-2,02 MPa (1 atm-20 atm), preferentemente de 0,10 MPa-0,30 MPa (1 atm-3 atm), a menos que se indique otra cosa.

Se puede usar un sintetizador de microondas tal como un iniciador fabricado por Biotage y similares para la reacción en cada etapa. Si bien el temperatura de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se va a utilizar, generalmente es temperatura ambiente - 300 °C, preferentemente 50 °C - 250 °C, a menos que se indique otra cosa. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y disolvente que se va a utilizar, generalmente es de 1 min-48 h, preferentemente 1 min - 8 h, a menos que se indique otra cosa.

En la reacción en cada etapa, el reactivo se utiliza en una cantidad de 0,5 equivalentes - 20 equivalentes, preferentemente de 0,8 equivalentes-5 equivalentes, con respecto al sustrato, a menos que se indique otra cosa. Cuando el reactivo se usa como catalizador, el reactivo se utiliza en una cantidad de 0,001 equivalentes - 1 equivalentes, preferentemente de 0,01 equivalentes-0,2 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando el reactivo se utiliza como disolvente de reacción, el reactivo se usa en una cantidad de disolvente.

A menos que se especifique otra cosa, la reacción en cada etapa se lleva a cabo sin disolvente o disolviendo o suspendiendo el compuesto materia prima en un disolvente adecuado. Los ejemplos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes disolventes.

alcoholes: metanol, etanol, alcohol *terc*-butílico, 2-metoxietanol, 2-metil-2-butanol y similares;
éteres: dietiléter, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;
hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;
hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares; amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;
hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;
nitrilos: acetonitrilo y similares;
sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
anhídridos: anhídrido acético y similares;
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ésteres: acetato de etilo y similares;
cetonas: acetona, metil etil cetona y similares;
agua.

El disolvente mencionado anteriormente se puede utilizar en una mezcla de dos o más tipos del mismo en una proporción apropiada.

Cuando se usa una base en la reacción en cada etapa, los ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos y las siguientes bases,

bases inorgánicas: hidróxido sódico, hidróxido de magnesio, carbonato sódico, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio y similares;
bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina, N,N-diisopropiletilamina y similares; alcóxidos de metal: etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y similares;
hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;
amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares;
litios orgánicos: n-butil litio y similares.

Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada etapa, ejemplos de los mismos incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes ácidos y catalizadores ácidos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;
ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares; ácido de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

A menos que se especifique otra cosa, la reacción en cada etapa se realiza de acuerdo con un método conocido *per*

se, por ejemplo, el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5ª edición, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Segunda edición revisada (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism and Essence, Edición revisada (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 - Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 o similares, o el método descritos en los Ejemplos.

En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo según un método conocido *per se*, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3ª Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), o similares, o el método descrito en los Ejemplos.

Ejemplos del grupo protector del grupo hidroxi de un alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de éter tales como éter de metoximetilo, éter bencílico, éter *terc*-butildimetilsilílico, éter tetrahidropiranílico y similares; grupos protectores de tipo éster de carboxilato tales como éster de acetato y similares; grupos protectores de tipo éster de sulfonato tales como éster de metanosulfonato y similares; grupos protectores de tipo éster de carbonato tales como carbonato de t-butilo y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo de un aldehído incluyen grupos protectores de tipo acetal tales como dimetilacetal y similares; grupos protectores de tipo acetal cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un grupo carbonilo de una cetona incluyen grupos protectores de tipo cetal tales como dimetilcetal y similares; grupos protectores de tipo cetal cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico y similares; grupos protectores de tipo oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores de tipo hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un grupo carboxilo incluyen grupos protectores de tipo éster tales como éster metílico y similares; grupos protectores de tipo amida tales como N,N-dimetilamida y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector para un tiol incluyen grupos protectores de tipo éter tales como benciltioéter y similares; grupos protectores de tipo éster tales como éster de tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.

Ejemplos del grupo protector de un grupo amino y un heterociclo aromático tales como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores de tipo carbamato tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores de tipo amida tales como acetamida y similares; grupos protectores de tipo alquilamina tales como N-trifenilmetilamina y similares; grupos protectores de tipo sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.

Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, empleando un método que utiliza ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, un método de reducción y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor a usar incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos tales como complejo de borano tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce un doble enlace o triple enlace carbono-carbono, se puede usar un método que utiliza un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos de un agente oxidante que se va a usar incluyen peróxidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, *terc*-butilhidroperóxido y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; ácidos peryodatos tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo con alto contenido de valencia, tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; conductores tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de ciclación radical en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales a usar incluyen compuestos azo tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido

de benzoílo y similares. Los ejemplos del reactivo radical a utilizar incluyen tributilestanano, tristrimetilsililsilano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Wittig en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se va a utilizar incluyen alquilidenofosforanos y similares. Los alquilidenfosforanos se pueden preparar según un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Horner-Emmons en cada etapa, los ejemplos del reactivo a utilizar incluyen fosfonoacetatos tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (por ejemplo, un haluro de alquilo, un alcohol, una olefina, etc.) se utiliza como reactivo. Como alternativa, también puede usarse un ácido orgánico o un ácido inorgánico en lugar de un ácido de Lewis y también puede usarse un anhídrido tal como anhídrido acético, y similares, en lugar de cloruro de ácido.

Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica aromática en cada etapa, un nucleófilo (por ejemplo, una amina, imidazol, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, etc.) se utilizan como reactivo.

Cuando se lleva a cabo un reacción de adición nucleofílica por un anión carbo, una reacción de adición nucleofílica en 1,4 (reacción de adición de Michael) mediante un anión carbo o una reacción de sustitución nucleofílica mediante un anión carbo en cada etapa y los ejemplos de la base que se utilizará para la generación del anión carbo incluyen litios orgánicos, alcóxidos de metal, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Grignard en cada etapa, ejemplos del reactivo de Grignard a usar incluyen haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenilmagnesio y similares; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio y similares. El reactivo de Grignard puede prepararse de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como disolvente.

Cuando se lleva a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, un compuesto que tiene un grupo metileno activado con dos grupos aceptores de electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo, etc.) y una base (por ejemplo, una base orgánica, un alcóxido metálico, una base inorgánica) se utilizan como reactivo.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se usan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.) como reactivo.

Cuando se lleva a cabo reacción de azidación de un alcohol, un haluro de alquilo o un sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación que se va a usar incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida, azida sódica y similares. Por ejemplo, para la reacción de azidación de un alcohol, se usa un método que usa difenilfosforil azida y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsililazida y un ácido de Lewis, y similares.

Cuando se lleva a cabo una reacción de aminación reductora en cada etapa, ejemplos el agente reductor a usar incluyen triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidrógeno, ácido fórmico, y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, ejemplos del compuesto carbonílico que se va a usar incluyen paraformaldehído, aldehídos tales como acetaldehído y similares, y cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonilo, ejemplos de la amina que se va a usar incluyen amoniaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) y trifenilfosfina como reactivo.

Cuando se llevan a cabo una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de formación de urea en cada etapa, ejemplos del reactivo que se va a usar incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos, ésteres activados, sulfatos y similares. Ejemplos del agente activador del ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio-n-hidrato (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; combinaciones de los mismos y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, pueden añadirse un aditivo tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), la N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares al

sistema de reacción.

Cuando se lleva a cabo la reacción de acoplamiento en cada etapa, ejemplos del catalizador metálico a usar incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), cloruro (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) y similares; compuestos de níquel, tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III) y similares; compuestos de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I), y similares; compuestos de platino y similares. Adicionalmente, se puede añadir una base al sistema de reacción y ejemplos de la misma incluyen bases inorgánicas y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de tiocarbonilación en cada etapa, normalmente se utiliza pentasulfuro de fósforo como agente tiocarbonilante. Como alternativa, también se puede usar un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (por ejemplo, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), etc.) en lugar de pentasulfuro de fósforo.

Cuando se lleva a cabo la reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Adicionalmente, la reacción se puede acelerar sometiendo un iniciador de radicales tal como calor, luz, peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción del sistema de reacción.

Cuando se lleva a cabo una reacción de halogenación de un grupo hidroxi en cada etapa, ejemplos del agente halogenante que se va a usar incluyen ácidos hidrohálicos y haluros ácidos de ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo y similares para cloración, 48 % de ácido bromhídrico y similares para bromación. Adicionalmente, se puede emplear un método para producir un haluro de alquilo haciendo reaccionar un alcohol con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Como alternativa, también se puede usar un método para producir un haluro de alquilo mediante dos etapas que comprenden convertir un alcohol en el sulfonato correspondiente y, a continuación, hacer reaccionar el sulfonato con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

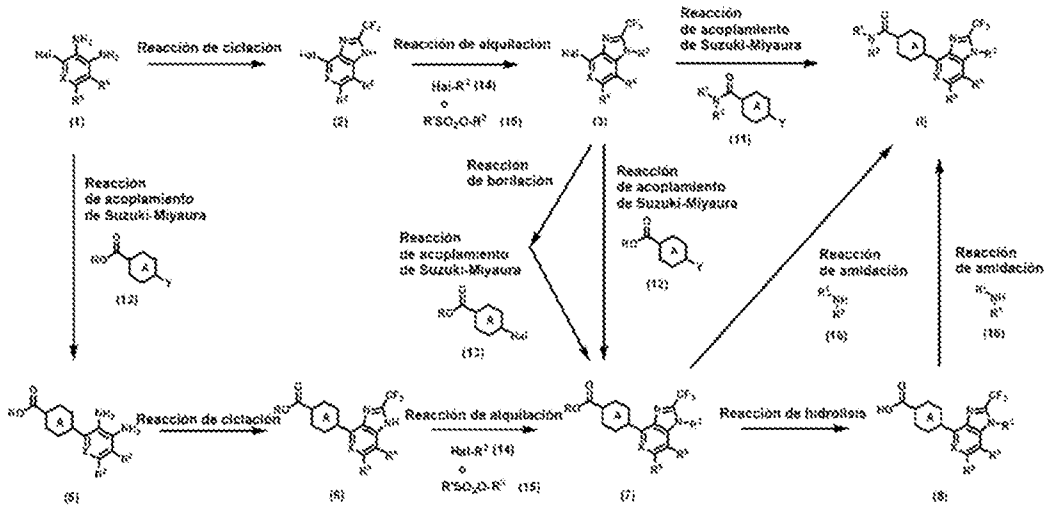
Cuando se lleva a cabo la reacción de Arbuzov en cada etapa, ejemplos del reactivo a usar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, tri(isopropil)fosfito y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de esterificación de sulfonato en cada etapa, ejemplos del agente de sulfonación que se va a usar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando se lleva a cabo la reacción de hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como reactivo. Para la reacción de hidrólisis ácida de éster de *terc*-butilo, se pueden añadir ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar de forma reductora el catión *terc*-butilo que se produce como subproducto.

Cuando se lleva a cabo la reacción de deshidratación en cada etapa, ejemplos del agente deshidratante a usar incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (1) de acuerdo con el siguiente método.



en donde Hal es un átomo de halógeno, R es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, R' es un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo p-tolilo e Y es un grupo de ácido borónico (-$B(OH)_2$), un grupo éster de boronato (-$B(OR'')_2$, un grupo trifluoroborato; R'' es un grupo alquilo C_{1-6}) o un grupo cíclico del mismo (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, etc.), y los demás símbolos son como se ha definido anteriormente.

Ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" representado por R incluye aquellos ilustrados como el R^3 mencionado anteriormente y similares.

El compuesto (I) se puede producir sometiendo el compuesto (3) a la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el compuesto (11).

El compuesto (I) también se puede producir sometiendo el compuesto (7) o el compuesto (8) a una reacción de amidación. Los ejemplos de la reacción de amidación incluyen un método para hacer reaccionar el compuesto (7) con el compuesto (16) en presencia de un reactivo de aluminio tal como aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano y similares y un método para condensar el compuesto (8) con el compuesto (16) usando un agente activador tal como HATU y similares.

El compuesto (3) se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (14) o el compuesto (15), en presencia de una base.

El compuesto (2) se puede producir sometiendo el compuesto (1) a una reacción de ciclación con anhídrido triifluorometilacético.

El compuesto (7) se puede producir sometiendo el compuesto (6) a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (14) o el compuesto (15), en presencia de una base.

El compuesto (7) también se puede producir sometiendo el compuesto (3) a la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el compuesto (12).

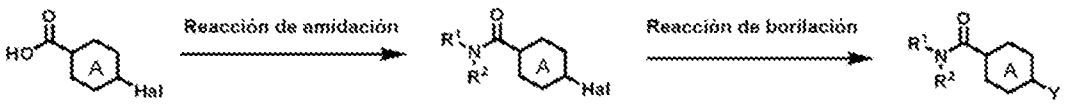
El compuesto (7) también se puede producir sometiendo el compuesto (3) a una reacción de borilación, seguido de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el compuesto (13). La reacción de borilación del compuesto (3) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (3) con un reactivo de borilación, en presencia de un catalizador de paladio y una base. Ejemplos de reactivo de borilación incluyen bispinacolatodiborano y similares.

El compuesto (8) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de hidrólisis.

El compuesto (6) se puede producir sometiendo el compuesto (5) a una reacción de ciclación con anhídrido triifluorometilacético.

El compuesto (5) se puede producir sometiendo el compuesto (1) a la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el compuesto (12).

El compuesto (11) se puede producir a partir del compuesto (9) de acuerdo con el siguiente método.



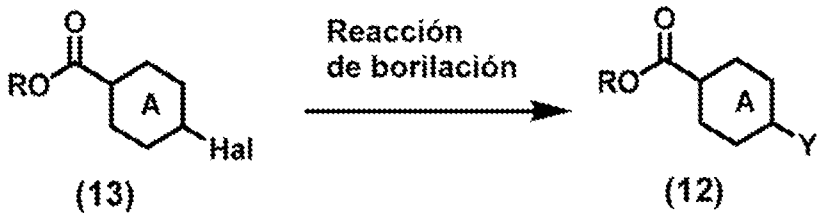
(9) (10) (11)

en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (11) se puede producir sometiendo el compuesto (10) a una reacción de borilación. La reacción de borilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (10) con un reactivo de borilación, en presencia de un catalizador de paladio y una base. Ejemplos de reactivo de borilación incluyen bispinacolatodiborano y similares.

El compuesto (10) se puede producir sometiendo el compuesto (9) a una reacción de amidación.

El compuesto (12) se puede producir a partir del compuesto (13) de acuerdo con el siguiente método.



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (12) se puede producir sometiendo el compuesto (13) a una reacción de borilación. La reacción de borilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (13) con un reactivo de borilación, en presencia de un catalizador de paladio y una base. Ejemplos de reactivo de borilación incluyen bispinacolatodiborano y similares.

Cuando sea necesario, en cualquiera de los esquemas de reacción mencionados anteriormente, R^1-R^6, Hal, R y R' también se pueden convertir usando una reacción orgánica general sola o usando una pluralidad de reacciones orgánicas generales en combinación, por ejemplo, reacción de halogenación, reacción de acilación, reacción de sulfonilación, reacción de alquilación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de amidación, reacción de esterificación, reacción de eterificación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de protección, reacción de desprotección, reacción de acoplamiento, reacción de adición, reacción de eliminación, reacción de sustitución y similares.

El compuesto (1), el compuesto (9), el compuesto (13), el compuesto (14), el compuesto (15) y el compuesto (16) pueden estar disponibles comercialmente como productos o también pueden producirse mediante un método conocido *per se* o un método análogo al mismo.

En el compuesto (I) así obtenido, un grupo funcional intramolecular también puede convertirse en un grupo funcional objetivo mediante una combinación de reacciones químicas conocidas *per se*. Ejemplos de reacciones químicas incluyen reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección y similares.

En el método de producción mencionado anteriormente, cuando un compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxi, un grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, en estos grupos se puede introducir un grupo protector utilizado generalmente en la química de péptidos y el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.

El compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante medios conocidos, tales como extracción por disolvente, conversión de líquidos, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando un compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero y un rotámero, estos compuestos también están incluidos en el compuesto (I) y cada uno puede obtenerse como un producto único según un método de síntesis o método de separación conocido *per se*. Por ejemplo, cuando existe un isómero óptico en el compuesto (I), el isómero óptico resuelto a partir del compuesto también se incluye en el compuesto (I).

El isómero óptico puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*. Específicamente, el isómero óptico se obtiene utilizando un intermedio sintético ópticamente activo o sometiendo el producto final racémico a una resolución óptica de acuerdo con un método conocido.

La resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, se forma brucina, etc.), que se separa mediante un método de recristalización fraccionada y, si se desea, una etapa de neutralización para dar un isómero óptico libre.

2) Método de columna quiral

Un método en donde se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna (una columna quiral) para la separación

de un isómero óptico para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y desarrollada con agua, varios tampones (por ejemplo, tampón fosfato, etc.) y disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) como eluyente, solos o en mezcla para separar el isómero óptico.

3) Método del diastereoisómero

Un método en donde una mezcla racémica se prepara en una mezcla diastereomérica mediante reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se convierte en una sola sustancia mediante un medio de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar un resto reactivo ópticamente activo, con lo que se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un grupo hidroxi o un grupo amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto éster o del compuesto amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo carboxi, el compuesto y una amina ópticamente activa o un reactivo de alcohol ópticamente activo se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto de amida o del compuesto de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original mediante hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

El compuesto (I) puede ser un cristal. En el compuesto (I) se incluyen tanto una forma monocristalina como una mezcla de formas cristalinas.

Se puede producir un cristal del compuesto (I) cristalizando el compuesto (I), aplicando un método de cristalización conocido *per se*.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa un punto de fusión medido, por ejemplo, mediante aparatos de micropunto de fusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545), aparato de DSC (análisis de calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) y similares.

Generalmente, el punto de fusión a veces varía según el dispositivo de medición, las condiciones de medición y similares. El cristal del compuesto (I) puede ser un cristal que muestra un punto de fusión diferente de los valores descritos en la presente memoria descriptiva siempre que la diferencia esté dentro de un intervalo de error general.

El cristal del compuesto (I) es superior en las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, la solubilidad, la estabilidad) y en las propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia) y es extremadamente útil como medicamento.

Además, el compuesto (I) puede ser un cocristal o una sal de cocristal farmacéuticamente aceptables. El cocristal o sal de cocristal significa una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada una con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocristal o sal de cocristal pueden producirse mediante un método de cocristalización conocido *per se*.

Cuando el compuesto (I) tiene un centro asimétrico, pueden estar presentes isómeros tales como enantiómeros, diastereómeros y similares. Dicho isómero y una mezcla de los mismos están abarcados en la presente invención. Adicionalmente, cuando está presente un isómero debido a conformación o tautomerismo, dicho isómero y una mezcla del mismo también están incluidos en el compuesto (I) de la presente invención.

El compuesto (I) puede usarse como profármaco. Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc., bajo la condición fisiológica del cuerpo vivo, esto es, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto (I) puede ser

un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y *terc*-butilación, etc.);
un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.);

un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxicarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxicarboniletilo y metilamidación, etc.)
y similares. Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) mediante un método conocido *per se*.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierta en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como los descritos en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede formar una sal y los ejemplos de dicha sal incluyen aquellos ilustrados como una sal del compuesto (I).

El compuesto (I) puede marcarse con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I) y similares.

Puede usarse el compuesto (I) marcado con o sustituido por un isótopo, por ejemplo, como trazador utilizado para tomografía por emisión de positrones (PET) (trazador de PET) y se espera que sea útil en el campo del diagnóstico médico y similares.

Además, el compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato o un no solvato (por ejemplo, anhídrido) o un solvato (por ejemplo, hidrato).

El compuesto (I) también abarca una forma de conversión de deuterio en la que ^{1}H se convierte en ^{2}H (D).

Un medicamento que contiene el compuesto (I) (en la presente memoria descriptiva, a veces denominada "el medicamento de la presente invención") se puede usar solo o como una composición farmacéutica preparada mezclando con un vehículo farmacológicamente aceptable, según un método conocido *per se* (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.) como método de producción de una preparación farmacéutica.

Como "vehículo farmacéuticamente aceptable", se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Estos se incorporan como excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante para preparaciones sólidas; o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tampón y lenitivo para preparaciones líquidas; y similares; y se pueden usar aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares según sea necesario.

Los ejemplos preferentes del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y alumino metasilicato de magnesio.

Los ejemplos preferentes del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos preferentes del aglutinante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferentes del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Los ejemplos preferentes del disolvente incluyen agua para inyectables, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos preferentes del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos preferentes del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato sódico, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol (poli)vinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, polisorbatos; y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno.

Los ejemplos preferentes del agente isotonizante incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferentes del tampón incluyen tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato etc.

Los ejemplos preferentes del agente lenitivo incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferentes del conservante incluyen ésteres de p-oxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferentes del antioxidante incluyen sales de sulfito y sales de ascorbato.

Los ejemplos preferentes del colorante incluyen colorantes de alquitrán alimentario acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorantes alimentarios rojos números 2 y 3, colorante alimentario amarillo N.º 4 y 5, colorante alimentario azul N.º 1 y 2, y similares), colorantes lacosos insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del colorante acuoso de alquitrán alimentario mencionado anteriormente), pigmentos naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo) y similares.

Los ejemplos preferentes del agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y stevia.

Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos sublinguales, comprimidos de disgregación oral, comprimidos bucales), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas, microcápsulas), píldoras, gránulos, polvo, trociscos, jarabe, líquidos, emulsión, suspensión, aerosol, películas (por ejemplo, películas de disgregación oral, película adhesiva para la mucosa oral) y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparación externa (por ejemplo, preparación de tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), microgránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares. El compuesto (I) y el medicamento de la presente invención se pueden administrar respectivamente de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, intrarrectal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, administraciones proximales al tumor y administración en la lesión).

Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de liberación (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida) tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida y similares.

Si bien el contenido del compuesto (I) en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto (I) y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso.

Cuando se produce una preparación oral, se podrá aplicar un recubrimiento cuando sea necesario para enmascarar el sabor, solubilidad entérica o sostenibilidad.

Ejemplos de la base de recubrimiento utilizada para el recubrimiento incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película hidrosoluble, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de película de liberación sostenida.

Como base de recubrimiento de azúcar, se utiliza sacarosa y uno o más tipos seleccionados entre talco y el carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares se pueden usar además combinados.

Ejemplos de base de recubrimiento de película hidrosoluble incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos tales como pululano y similares.

Ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial), copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D-55 (nombre comercial), copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; y sustancias de origen natural tales como goma laca y similares.

Ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como

etilcelulosa y similares; y polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)] y similares.

Se pueden usar dos o más tipos de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente en una mezcla en una proporción apropiada. Adicionalmente, por ejemplo, también se pueden usar agentes protectores de la luz, tales como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares durante el recubrimiento.

El compuesto (I) se puede usar como agente profiláctico o terapéutico o agente de diagnóstico para las diversas enfermedades mencionadas a continuación en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámster, conejos, gatos, perros, vacas, oveja, monos, seres humanos, etc.). Se puede esperar que el compuesto (I) sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, por ejemplo,

(1) enfermedades psiquiátricas [por ejemplo, depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (por ejemplo, trastorno afectivo estacional), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno por estrés, síntoma de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, trastorno del espectro autista, trastorno de adaptación, trastorno bipolar, neurosis, drogodependencia, esquizofrenia (por ejemplo, síntomas positivos, síntomas negativos, deterioro cognitivo), neurosis, síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, ansiedad, estado mental ansioso, anomalía emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, desmayos, adicción, bajo deseo sexual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA), depresión mayor psicótica, depresión mayor refractaria, depresión resistente a tratamiento, deterioro cognitivo en la depresión mayor],
(2) enfermedades genéticas asociadas con trastornos psiquiátricos y deterioro cognitivo [por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Angelman, esclerosis tuberosa, Síndromes RAS/MAPK (RASopatía) (por ejemplo, neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Noonan, síndrome de Noonan con múltiples lentigos, síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), síndrome de Costello, síndrome de Legius, síndrome de Leopard, síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Parkes Weber, etc.), síndrome de deleción 22q11.2]
(3) enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia multiinfarto, demencia frontotemporal, demencia de tipo Parkinson, demencia frontotemporal tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, enfermedad de Down, demencia vascular (VaD) (por ejemplo, demencia por infarto múltiple, demencia estratégica por infarto único, enfermedad de vasos pequeños con demencia, demencia vascular por hipoperfusión, demencia hemorrágica, hematoma subdural crónico, etc.), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neurogénesis motora (ENM), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad priónica, parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, neurodegeneración que acompaña al accidente cerebrovascular, neurodegeneración que acompaña al infarto cerebral],
(4) trastornos de la memoria cognitiva relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de la memoria relacionados con la edad, demencia senil]
(5) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos intrínsecos del sueño (por ejemplo, insomnio psicofisiológico), trastorno extrínseco del sueño, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (desfase horario), trastorno del sueño en el trabajo por turnos, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de la fase del sueño retrasada, síndrome de fase avanzada del sueño, sueño-vigilia no de 24 horas), parasomnias, trastornos del sueño asociados con trastornos médicos o psiquiátricos internos (por ejemplo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis de ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis insomne, síndrome de la apnea del sueño],
(6) depresión respiratoria causada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa,
(7) traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, infarto cerebral, apoplejía cerebral, pérdida de audición, anorexia neurótica, trastorno alimentario, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno alimentario, dependencia del alcohol, alcoholismo, amnesia alcohólica, paranoia alcohólica, preferencia de alcohol, abstinencia de alcohol, locura alcohólica, envenenamiento por alcohol, celotipia alcohólica, manía alcohólica, trastorno psiquiátrico dependiente del alcohol, locura alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, abstinencia por drogas, migraña, dolor de cabeza por estrés, dolor de cabeza catatónico, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, hipertensión, cardiopatía, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hiperventilación, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita infantil, enfermedad inflamatoria, enfermedades alérgicas, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia causado por la infección por VIH, encefalitis autoinmune (por ejemplo, encefalitis límbica autoinmune), síndrome de inmunodeficiencia causado por el estrés, meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por estrés, vómitos por estrés, úlcera por estrés, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio, trastorno gastrointestinal por estrés.

En particular, se puede esperar que el compuesto (I) sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Dado que el compuesto (I) tiene un excelente efecto potenciador del receptor AMPA, se espera que proporcione un excelente efecto profiláctico o terapéutico para las enfermedades mencionadas anteriormente.

El compuesto (I) muestra una excelente solubilidad en agua, la segunda solución de la prueba de elución de la farmacopea japonesa o la segunda solución de la prueba de disgregación de la farmacopea japonesa, muestra excelente cinética *in vivo* (por ejemplo, semivida plasmática del fármaco, migración intracerebral, estabilidad metabólica, inhibición de CYP), muestra baja toxicidad (por ejemplo, más excelente como medicamento en términos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción entre fármacos, carcinogenicidad, fototoxicidad y similares), y también tiene excelentes propiedades como producto farmacéutico, como algunos efectos secundarios. Por consiguiente, el compuesto (I) se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano y similares).

La dosis del compuesto (I) varía dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración y los síntomas, y no está particularmente limitada. Por ejemplo, para administración oral a pacientes adultos (peso corporal adulto de 40 a 80 kg, por ejemplo, 60 kg) con la enfermedad antes mencionada, la dosis puede ser, por ejemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal/día, como compuesto (I). Esta cantidad se puede administrar de una a tres porciones al día.

También es posible aplicar el compuesto (I) a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente en combinación con un fármaco o como una terapia combinada en combinación con un método de terapia, generalmente utilizado para la enfermedad.

Ejemplos de otros principios activos (en lo sucesivo, denominados fármaco concomitante) para su uso en combinación con el compuesto (I) incluyen los siguientes fármacos.

benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato potásico, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropión, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotan, etc.), antagonista de 5-HT_3 (ciamemazina, etc.), inhibidor β no selectivo del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, pindolol, etc.), antagonista de histamina H_1 (clorhidrato de hidroxizina, etc.), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flufenazina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otros ansiolíticos (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (aprepitant, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, medicamento que actúa sobre el receptor GABA, medicamento que actúa sobre el receptor de acetilcolina, un antagonista de CCK, antagonista de adrenalina β3 (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor de los canales de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del resto de glicina NMDA, antagonista de NMDA (ketamina, S-ketamina, R-ketamina, metabolito de ketamina (por ejemplo, (2S,6S;2R,6R)-hidroxinorketamina, (2R,6R)-hidroxinorketamina, etc.), memantina, etc.), agonista del receptor periférico de benzodiazepinas, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista de opioideos, agonista de opioideos, uridina, agonista del receptor del ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (litio (por ejemplo, carbonato de litio, etc.), valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista del cannabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor de los canales de sodio, fármaco contra el TDAH (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para el alcoholismo, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para el espasmo, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para el dolor de cabeza, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteón, indiplón, etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia gravis, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autonómica, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el jugador patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a

sustancias, fármaco terapéutico para el síndrome relacionado con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, memantina, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson, fármaco terapéutico para la ELA (riluzol, etc., factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para anomalías lipídicas, tales como fármacos hipocolesterolemiantes (serie de estatinas (pravastatina sódica, atrovastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno sintetasa, fármaco terapéutico para el comportamiento anormal o supresor de la dromomanía debida a la demencia (sedantes, ansiolíticos, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (FAME), agente contra el cáncer, fármaco terapéutico para la paratiroides (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o un derivado de la misma (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), promotor de la diferenciación neuronal, promotor de la regeneración nerviosa, fármaco antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), esteroide (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármaco anticitocina (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

Combinando el compuesto (I) y un fármaco concomitante, un efecto superior tal como

(1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto (I) o un fármaco concomitante,
(2) el fármaco que se va a combinar con el compuesto (I) se puede seleccionar según el estado de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),
(3) el período de tratamiento puede prolongarse seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los del compuesto (I),
(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los del compuesto (I),
(5) se puede conseguir un efecto sinérgico mediante el uso combinado del compuesto (I) y un fármaco concomitante, y similares.

En lo sucesivo, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante usado en combinación se denominarán "agente combinado de la presente invención".

Cuando se utiliza el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto (I) y el fármaco concomitante no está restringido y el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se pueden administrar a un sujeto de administración simultáneamente o se pueden administrar en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse según la dosis clínicamente utilizada y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, una combinación y similares.

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está particularmente restringido y es suficiente que el compuesto (I) y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Ejemplos de dicho modo de administración incluyen los métodos siguientes:
(1) administración de una única preparación obtenida procesando simultáneamente el compuesto (I) y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de manera escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración de manera escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

El agente de combinación de la presente invención se puede utilizar como una composición farmacéutica preparada mezclando el compuesto (I) o(y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente con un vehículo farmacológicamente aceptable, como el medicamento de la presente invención.

La dosis del fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente según la dosis clínicamente utilizada. La proporción de mezcla del compuesto (I) al fármaco concomitante se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el síntoma, una combinación y similares.

Por ejemplo, el contenido de compuesto (I) en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación, y normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente un 20 % en peso, en base a la preparación.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación y normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso,

preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente un 20 % en peso, en base a la preparación.

Cuando el compuesto (I) y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones, el contenido de las mismas es similar al anterior.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación por referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación. No obstante, los ejemplos no limitan la presente invención y los ejemplos pueden modificarse dentro del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos es generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. La relación para un disolvente mixto es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen y % significa % en peso, a menos que se especifique de otro modo.

La elución por cromatografía en columna en los ejemplos se realizó bajo observación mediante TLC (cromatografía en capa fina) a menos que se especifique lo contrario. En la observación de TLC, $60°F_{254}$ fabricada por Merck se utilizó como placa de TLC, el disolvente utilizado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó como eluyente y se utilizó un detector de UV para la detección. En la cromatografía en columna sobre gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano y la indicación de Diol significa el uso de gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la HPLC preparatoria (cromatografía líquida de alta resolución), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación pera el disolvente de elución es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen.

Para el análisis de RMN ^1H, se usaron software ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares, que tienen un pico de protones muy suave, a veces no se describen.

La MS se midió por LC/MS. Como método de ionización, se usó el método ESI o el método APCI. Los datos indican el valor medido real (encontrado). Si bien generalmente se observa el pico de iones moleculares, a veces se observa un ion fragmentado. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de iones moleculares o un pico de fragmentos iónicos de forma libre.

La unidad de la concentración de muestra (c) para rotación óptica ($[\alpha]_D$) es de g/100 ml.

El valor del análisis elemental (Anal.) se describe como valor calculado (Calcd) y valor medido real (Encontrado).

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

pf: punto de fusión
MS: espectro de masas
M: concentración molar
N: normalidad
$CDCl_3$: deuterocloroformo
DMSO-d_6: deuterodimetilsulfóxido
RMN ^1H: resonancia magnética nuclear de protón
LC/MS: cromatografía líquida-espectrómetro de masas
ESI: ionización por electropulverización
APCI: ionización química a presión atmosférica
TFA: ácido trifluoroacético
DMA: N,N-dimetilacetamida
DMF: N,N-dimetilformamida
THF: tetrahidrofurano
DME: 1,2-dimetoxietano
MeOH: metanol
TEA: trietilamina
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
DIPEA: N-etil-N-isopropilpropan-2-amina

Ejemplo 10 (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil) (morfolin-4-il) metanona

A) 4-(3,4-diaminopiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-cloropiridina-3,4-diamina (1,00 g), ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,66 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (0,57 g), carbonato de potasio (1,92 g), DME (15 ml) y agua (4 ml) se irradió con microondas a 130 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua

a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,23 g). MS: $[M+H]^+$ 262,0.

B) 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(3,4-diaminopiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,23 g), TFA (7 ml) y tolueno (7 ml) se irradió con microondas a 120 °C durante 1 hora y luego se irradió con microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,00 g).
MS: $[M+H]^+$ 339,9.

C) 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

A una mezcla de 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)benzoato de metilo (500 mg), carbonato de potasio (407 mg) y DMF (5 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (379 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (189 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (477 g).
MS: $[M+H]^+$ 404,0.

D) Ácido 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoico

A una mezcla de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (440 mg), se añadió MeOH (5 ml) y THF (7 ml) a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (176 g).
MS: $[M+H]^+$ 389,9.

E) (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil) (morfolin-4-il) metanona

A una mezcla de ácido 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoico (50,0 mg), HATU (73,3 mg), DIPEA (49,8 mg) y DMF (1 ml) se añadió morfolina (23,0 µl) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (26,0 mg).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32-3,37 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,68 (4H, s), 5,09 (2H, t, J = 15,1 Hz), 6,36-6,79 (1H, m), 7,64 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 11,3, 1,5 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,72 (1H, d, J = 5,7 Hz).

Ejemplo 15 (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenilo) (1,4-oxazepan- 4-il)metanona

A) 4-(3,4-diaminopiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-cloropiridina-3,4-diamina (1,00 g), ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,66 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (0,57 g), carbonato de potasio (1,92 g), DME (15 ml) y agua (4 ml) se irradió con microondas a 130 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,23 g). MS: $[M+H]^+$ 262,0.

B) 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 4-(3,4-diaminopiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,23 g), TFA (7 ml) y tolueno (7 ml) se irradió con microondas a 120 °C durante 1 hora y luego se irradió con microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto

del título (1,00 g).
MS: $[M+H]^+$ 339,9.

C) 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

A una mezcla de 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)benzoato de metilo (500 mg), carbonato de potasio (407 mg) y DMF (5 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (379 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (189 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (477 g).
MS: $[M+H]^+$ 404,0.

D) (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan- 4-il)metanona

Una mezcla de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (280 mg), aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (534 mg), clorhidrato de 1,4-oxazepano (287 mg) y THF (3 ml) se irradió con microondas a 110 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (112 mg).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81-1,95 (1H, m), 2,09 (1H, dt, J = 12,2, 6,2 Hz), 3,42-4,01 (8H, m), 4,72 (2H, td, J = 13,2, 3,8 Hz), 5,83-6,38 (1H, m), 7,43-7,61 (2H, m), 8,43-8,54 (1H, m), 8,59 (1H, dt, J = 8,2, 1,9 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,7 Hz).

Ejemplo 35

(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A) (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A una mezcla de ácido 5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxílico (3,00 g), THF (30 ml) y DMF (dos gotas con una pipeta Pasteur) se añadió dicloruro de oxalilo (3,57 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió THF (30 ml) y TEA (2,85 ml) y morfolina (1,78 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,10 g).
MS: $[M+H]^+$ 288,9

B) (3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

Una mezcla de (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona (3,10 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (3,27 g), acetato de potasio (2,11 g), aducto de diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,438 g) y DME (73,4 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se usó en forma de un producto en bruto para la siguiente reacción.
MS: $[M+H]^+$ 337,2

C) 4-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 3-bromobenceno-1,2-diamina (1,35 g), TFA (12 ml) y tolueno (6 ml) se irradió con microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron DMA (20 ml), carbonato potásico (2,99 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1,85 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,00 g).
MS: $[M+H]^+$ 328,8.

D) (5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A una mezcla de 4-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (1,96 g) y tolueno (40,8 ml) se le añadió (3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona obtenida en la etapa B) mencionada anteriormente), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (0,401 g) y solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (5,96 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 8 horas. A la mezcla resultante se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (2,30 g) como un producto bruto. El producto bruto (2,30 g) se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,17 g).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,36 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,51-3,63 (2H, m), 3,71 (4H, s), 4,96-5,22 (2H, m), 6,33-6,80 (1H, m), 7,62-7,75 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 11,0, 1,5 Hz), 9,17 (1H, s).

Ejemplo 35-2

(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A) Ácido 5-bromo-3-fluoropicolina

5-Bromo-3-fluoropicolinonitrilo (25 g) y ácido clorhídrico concentrado (125 ml) se agitaron a 70 °C durante 39 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, a ella se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M (187 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió, se lavó con agua enfriada (50 ml), se secó durante la noche al aire y luego se secó a presión reducida a 60 °C durante 5 horas para dar el compuesto del título (22,6 g).
MS: $[M+H]^+$ 219,7.

B) (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A una mezcla de ácido 5-bromo-3-fluoropicolina (22,6 g), DMF (0,397 ml) y THF (270 ml) se añadió cloruro de tionilo (11,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida (a ella se añadió tolueno y se concentró dos veces a presión reducida). Al residuo se añadió THF (230 ml) y se añadió trietilamina (42,9 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a 10 °C o menos. Se le añadió morfolina (9,73 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió agua (80 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (80 ml), 13 % de salmuera (80 ml x 2) y salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (26,1 g) como un producto bruto.
MS: $[M+H]^+$ 288,8.

C) (3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A una solución del producto bruto (25,4 g) de (5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona, bis(pinacolato)diboro (26,8 g) y acetato de potasio (17,3 g) en DME (440 ml) se añadió dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (1,93 g) en una atmósfera de nitrógeno a 80ºC y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado combinado se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (250 ml y 150 ml) y salmuera saturada (125 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (44,2 g) como producto bruto.
MS^+: 254,9. (detectado como ácido borónico)

D) (3-fluoro-5-(3-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

A una solución del producto bruto (29,6 g) de (3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(morfolina -4-il)metanona, 2-bromo-6-yodobenceno (17,6 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (1,31 g) y solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (120 ml) en tolueno (400 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,46 g) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (180 ml) y acetato de etilo (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con acetato de etilo (aproximadamente 300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (120 ml x 2) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (558 ml), a ello se añadió gel de sílice NH (93 g) y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla se filtró y el gel de sílice se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano (1:1, 1000 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (31,0 g).
MS: $[M+H]^+$ 350,0.

E) (5-(3-((2,2-difluoroetil)amino)-2-nitrofenil)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

Una mezcla de (3-fluoro-5-(3-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona (27,9 g), 2,2-difluoroetanamina

(11,2 ml), diisopropiletilamina (55,9 ml) y DMSO (280 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a ella se añadió agua (111 ml) a una temperatura inferior a 30 °C (se generó el precipitado) y luego se añadió agua (167 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se le añadió agua (279 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. El sólido precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó durante la noche al aire y luego se secó a 50 °C durante 3 horas a presión reducida para dar el compuesto del título (28,5 g) como un producto bruto. Este se disolvió en acetato de etilo (400 ml) a 65 °C, se le añadió heptano (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (<30 °C) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales obtenidos se recogieron, se lavaron con heptano/acetato de etilo (4:1, 300 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C durante 1 hora para dar el compuesto del título (19,9 g). MS: $[M+H]^+$ 411,1.

F) (5-(2-amino-3-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

Una mezcla de (5-(3-((2,2-difluoroetil)amino)-2-nitrofenil)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona (20,7 g), paladio-carbono al 10 % (2,0 g) y THF (375 ml) se sometió a hidrogenación bajo presión de balón a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar el compuesto del título. MS: $[M+H]^+$ 381,2.

G) (5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona

Se añadió anhídrido trifluoroacético (70,5 ml) a una solución de (5-(2-amino-3-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona (76 g) en THF (1500 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (760 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron acetato de etilo (795 ml) y heptano (516 ml) a 60 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió nuevamente heptano (675 ml) y la mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron, se lavaron con un disolvente mixto de acetato de etilo-heptano(1:5, 60 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C durante 1 hora para dar el compuesto del título (71 g). El compuesto del título (96 g) se disolvió en acetato de etilo (840 ml) a 60 °C y se filtró a través de papel de filtro y el papel de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se añadió heptano (425 ml) a 55-65 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió nuevamente heptano (850 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió lentamente a 30 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron, se lavaron con un disolvente mixto de acetato de etilo-heptano(1:4, 250 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C durante 30 minutos para dar el compuesto del título (90 g). Estos cristales se pasaron a través de un tamiz de malla 16 y se pulverizaron con un molino de chorro para dar el compuesto del título (82 g).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,33-3,41 (2H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 3,71 (4H, s), 4,98-5,17 (2H, m), 6,35-6,79 (1H, m), 7,64-7,74 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 10,8, 1,7 Hz), 9,17 (1H, t, J = 1,7 Hz).

Ejemplo 46

(6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona

A) 4-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 3-bromobenceno-1,2-diamina (1,35 g), TFA (12 ml) y tolueno (6 ml) se irradió con microondas a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron DMA (20 ml), carbonato potásico (2,99 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1,85 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,00 g).
MS: $[M+H]^+$ 328,8.

B) 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-bromo-1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (300 mg), 4,4,4',4'5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(-1,3,2-dioxaborolano) (278 g, aducto de diclorometano de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (33,4 mg), acetato de potasio (179 mg) y DME (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 4 horas. A la mezcla resultante se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se usó como producto bruto del compuesto del título en la siguiente reacción.

C) 6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)metilo

Una mezcla de 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol

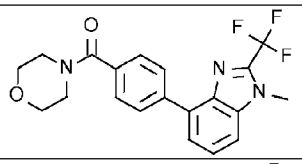
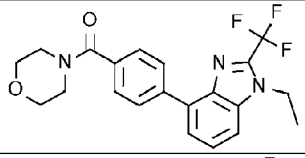
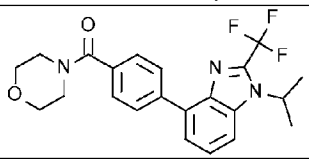
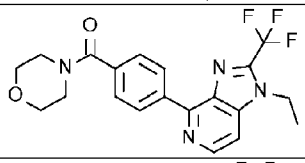
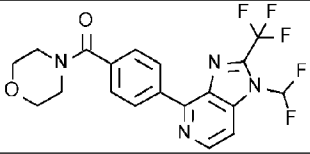
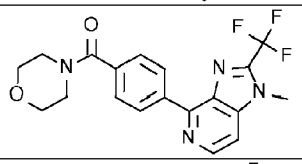
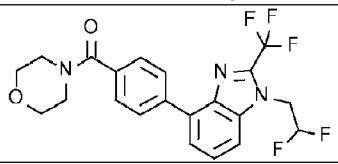
obtenida en la etapa B mencionada anteriormente), 6-cloronicotinato de metilo (234 mg), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (61,2 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,91 ml) y tolueno (2 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. A la mezcla resultante se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (208 mg).
MS: $[M+H]^+$ 386,0.

D) (6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il) (6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4 -il)metanona

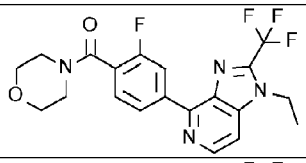
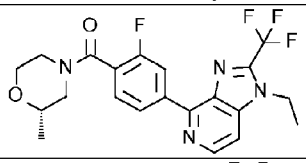
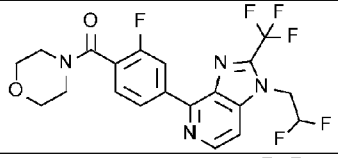
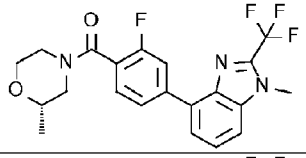
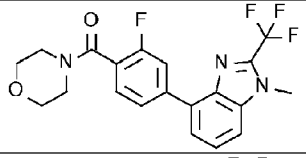
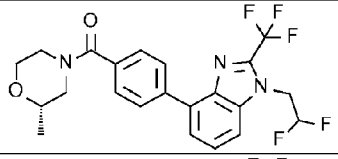
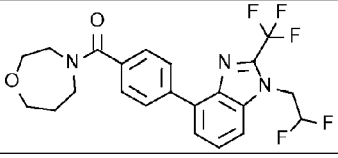
Una mezcla de 6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)nicotinato de metilo (100 mg), aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (133 mg), clorhidrato de 6,6-difluoro-1,4-oxazepano (90,0 mg) y THF (1,5 ml) se irradió con microondas a 110 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (50,9 mg).
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,56-4,39 (8H, m), 4,74 (2H, td, J = 13,1, 4,2 Hz), 5,75-6,40 (1H, m), 7,47-7,73 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 6,8, 1,7 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 2,3, 0,8 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes Tabla 1-1 a Tabla 1-9. MS en las tablas significa valor medido real. Los compuestos de los Ejemplos 1-9, 11-14, 16-34, 36-45 y 47-59 en las siguientes tablas se produjeron según los métodos descritos en los Ejemplos mencionados anteriormente o métodos análogos a los mismos.

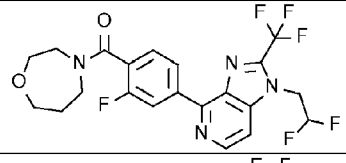
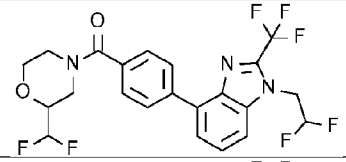
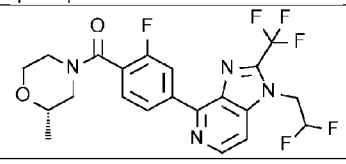
[Tabla 1-1]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
1	(4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			390,1
2	(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			404,0
3	(4-(1-isopropil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			418,0
4	(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			405,1
5	(4-(1-(difluorometil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			427,0
6	(4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			391,0
7	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			440,1

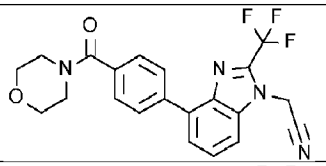
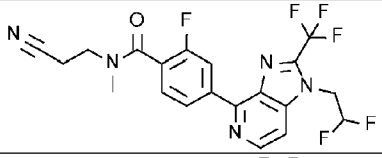
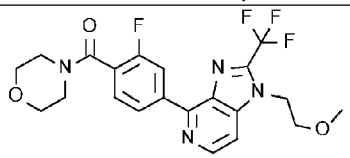
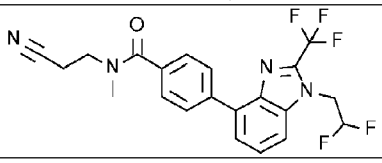
[Tabla 1-2]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
8	(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			423,1
9	(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona			437,1
10	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			459,1
11	(2-fluoro-4-(1-metil-2-(trifluorometil)-lH-bencimidazol-4-il)fenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona			422,1
12	(2-fluoro-4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			408,0
13	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-lH-bencimidazol-4-il)fenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona			454,1
14	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona			454,1

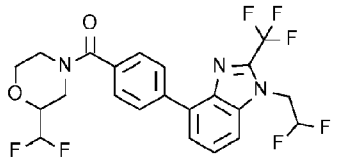
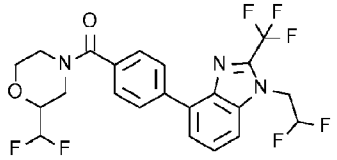
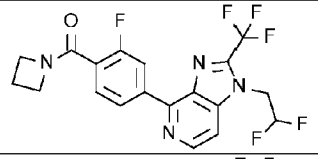
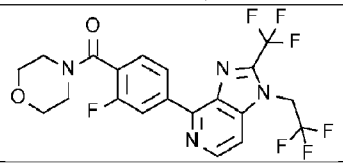
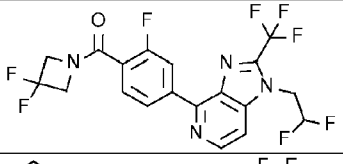
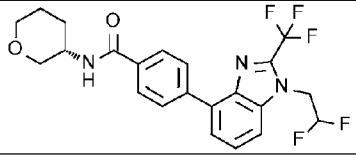
[Tabla 1-3]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
15	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona			473,1
16	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(2-(difluorometil)morfolin-4-il)metanona			490,1
17	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona			473,0

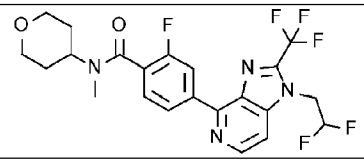
(continuación)

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
18	(4-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)acetonitrilo			415,1
19	N-(2-cianoetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluoro-N- metilbenzamida			456,0
20	(2-fluoro-4-(1-(2-metoxietil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			453,1
21	N-(2-cianoetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-metilbenzamida			437,1

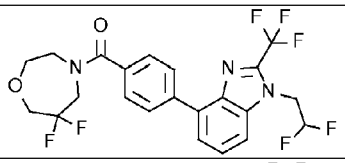
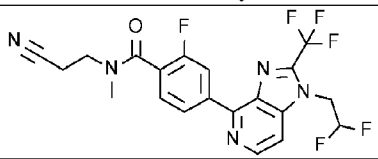
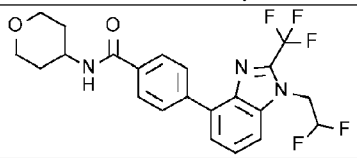
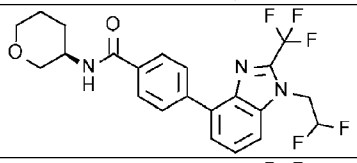
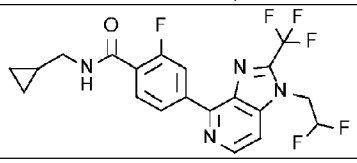
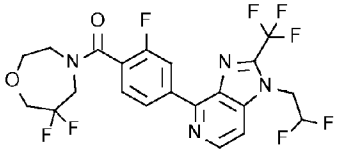
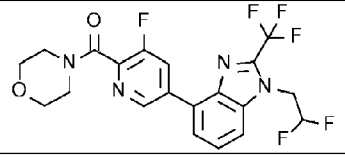
[Tabla 1-4]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
22	Isómero óptico de (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(2-(difluorometil)morfolin-4-il)metanona (tiempo de retención: más corto)			490,1
23	Isómero óptico de (4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(2-(difluorometil)morfolin-4-il)metanona (tiempo de retención: más largo)			490,1
24	Azetidin-1-il(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)metanona			429,2
25	(2-fluoro-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			477,1
26	(3,3-difluoroazetidin-1-il)(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)metanona			465,0
27	4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida			454,1

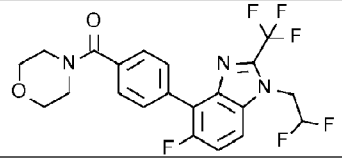
(continuación)

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
28	4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluoro-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida			487,0

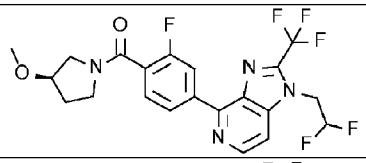
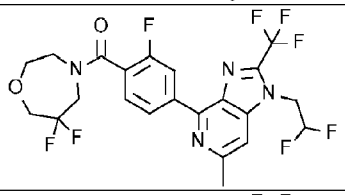
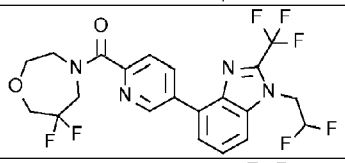
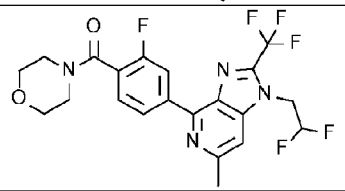
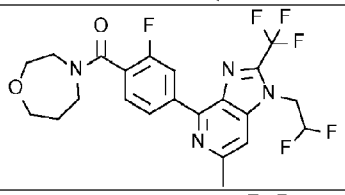
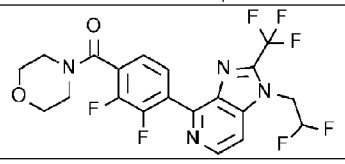
[Tabla 1-5]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
29	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			490,1
30	N-(2-cianoetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluoro-N- metilbenzamida		HCl	456,0
31	4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida			454,0
32	4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-((3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida			454,1
33	N-(ciclopropilmetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzamida			443,1
34	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			509,1
35	(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona			459,1

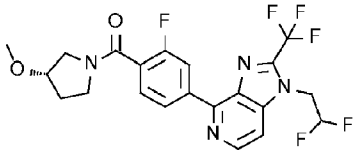
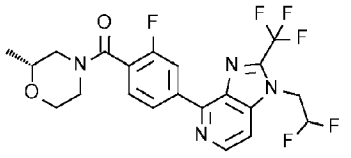
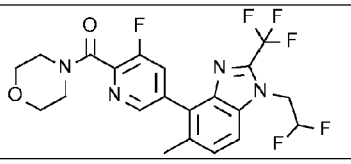
[Tabla 1-6]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
36	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			458,1

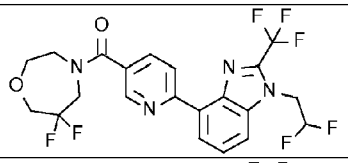
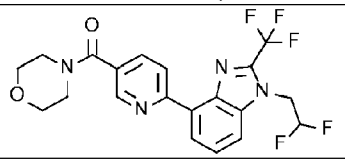
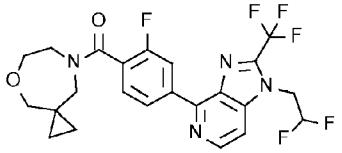
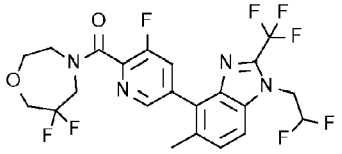
(continuación)

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
37	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			473,1
38	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			523,1
39	(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-2-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			491,1
40	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			473,1
41	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona			487,1
42	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2,3-difluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			477,1

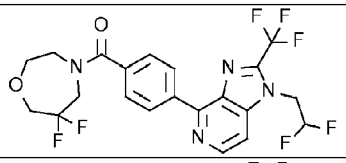
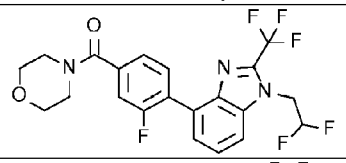
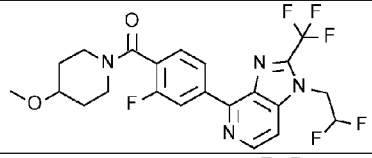
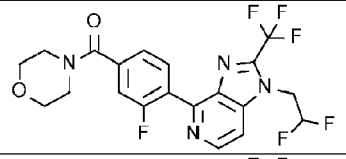
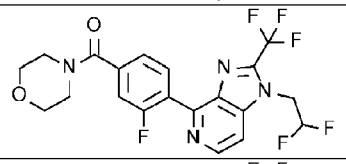
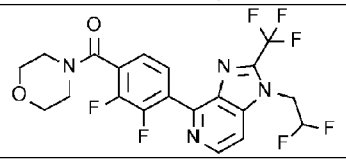
[Tabla 1-7]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
43	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			473,1
44	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2R)-2-metilmorfolin-4-il)metanona			473,0
45	(5-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona			473,1

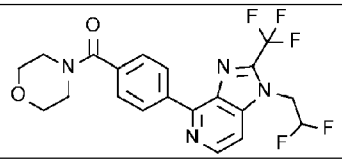
(continuación)

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
46	(6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			491,1
47	(6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il)(morfolin-4-il)metanona			441,1
48	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(5-oxa-8-azaspiro[2,6]non-8-il)metanona			499,0
49	(5-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			523,1

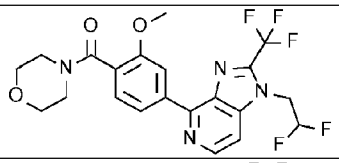
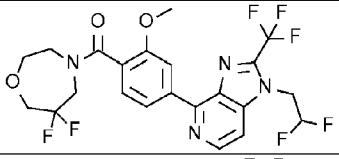
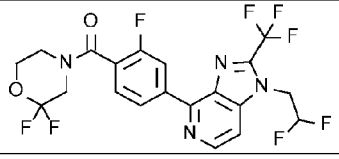
[Tabla 1-8]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
50	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			491,1
51	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			458,1
52	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(4-metoxipiperidin-1-il) metanona			487,1
53	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona			458,9
54	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona		HCl	459,1
55	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2,3-difluorofenil)(morfolin-4-il)metanona		HCl	477,1

(continuación)

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
56	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona			441,1

[Tabla 9]

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
57	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona			471,1
58	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metoxifenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona			521,1
59	(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(2,2-difluoromorfolin-4-il)metanona			494,8

En los Ejemplos 22 y 23, el isómero óptico se obtuvo resolviendo el compuesto del Ejemplo 16 con HPLC (columna: CHIRALCEL OD (IK001), 50 mm de DI×500 mml, Fabricado por Daicel Chemical Industries, fase móvil: hexano/etanol = 450/550). El compuesto que tenía un tiempo de retención más corto se obtuvo como el compuesto del Ejemplo 22 mediante la resolución, mientras que el compuesto que tenía un tiempo de retención más largo se obtuvo como el compuesto del Ejemplo 23 mediante resolución.

Ejemplo experimental 1 Método de medición de la actividad potenciadora de la función del receptor AMPA del compuesto usando la entrada de calcio como índice

(1) Construcción del gen de expresión

El ADNc de GluRI flip humano se amplificó mediante el método de PCR usando el cebador directo ACTGAATTCGCCACCATGCAGCAATTTTTGCCTTCTTCTGC (SEQ ID NO: 1) y el cebador inverso CCGCGGCCGCTTACAATCCCGTGGCTCCCAAG (SEQ ID NO: 2) sintetizados artificialmente usando ADNc derivado de cerebro humano (BD Bioscience) como molde. El producto amplificado se digirió con las enzimas de restricción EcoRI, NotI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporó en el mismo sitio de pcDNA3.1(+) (Invitrogen) para construir pcDNA3.1(+)/gen GluR1 flip humano. El ADNc de estargazina humano se amplificó mediante el método de PCR usando el cebador directo GGTCTCGAGGCCACCATGGGGCTGTTTGATCGAGGTGTTCA (SEQ ID NO: 3) y el cebador inverso GTTGGATCCTTATACGGGGGTGGTCCGGCGGTTGGCTGTG (SEQ ID NO: 4) sintetizados artificialmente usando ADNc de hipocampo humano como molde. El producto amplificado se digirió con las enzimas de restricción XhoI, BamHI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporó en el mismo sitio de pcDNA3.1(-) (Invitrogen) para construir pcDNA3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humano.

(2) Construcción de una célula que expresa GluRI flip/estargazina

Células CHO-K1 pasadas en un medio de cultivo (medio Ham's F12 (Invitrogen) al que se añadió 10 % de suero bovino fetal inactivado (Morgate) y penicilina, estreptomicina (Invitrogen)) se separaron utilizando tripsina al 0,05 % y EDTA 0,53 mM (Invitrogen) diluido con D-PBS(-). Las células desprendidas se suspendieron en un medio de cultivo y se recuperaron mediante centrifugación a 1.000 rpm. Las células recuperadas se resuspendieron en D-PBS(-) y se añadieron a una cubeta de electroporación de 0,4 cm (BioRad). Se añadieron pcDNA3.1(+)/gen flip GluR1 humano (5 µg) y pcDNA3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humano (15 µg), y se introdujeron en células CHO-K1 en las condiciones de 950 µFd, 250 mV y utilizando Gene Pulser II (BioRad). Las células introducidas se cultivaron durante la noche en un medio de cultivo. El día después, usando un medio de selección (medio de cultivo añadido con zeocina (Invitrogen) a 250 µg/ml), las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 250 células/pocillo. Se seleccionaron los clones que mostraban resistencia al fármaco, y los clones de expresión de GluR1 flip/estargazina se seleccionaron mediante un método de ensayo que se muestra a continuación usando la entrada de calcio como índice.

(3) Método de medición de la actividad potenciadora de la función del receptor AMPA del compuesto, utilizando el influjo de calcio como índice

Se sembraron células que expresan CHO-KI/GluRI flip/estargazina en una placa transparente de fondo negro de 384 pocillos y se cultivaron durante 2 días en una incubadora de CO_2 (SANYO ELECTRIC Co. Ltd.) a 37 °C. Se eliminó el medio de la placa celular. Se diluyó un indicador de calcio (Calcium5 Assay Kit, Molecular Devices) con un tampón de ensayo (HESS (Thermo Fisher Scientific), Se añadió BSA al 0,1 % (Merck Millipoer) y HEPES 10 mM (Thermo Fisher Scientific)) y probenecid 1,25 mM (Dojindo Laboratories). La mezcla preparada anteriormente se añadió a 30 µl/pocillo (100 µl/pocillo en el caso de 96 pocillos) al pocillo y el pocillo se dejó reposar a 37 °C, incubador de CO_2 durante 1 hora. La placa celular se configuró en CellLux (PerkinElmer), se añadió a la misma una mezcla (15 µl) (50 µl/pocillo en el caso de 96 pocillos) de ácido glutámico 9 mM (concentración final 3 mM) diluido con un tampón de ensayo y un compuesto de prueba (concentración del compuesto de prueba 30 µM) y se midió la variación en la cantidad de fluorescencia durante 3 minutos. La variación del nivel de fluorescencia de un pocillo añadido con una concentración final de 3 mM de ácido glutámico y 300 µM de ciclotiazida (TOCRIS) se definió como 100 %, la variación del nivel de fluorescencia de un pocillo al que se añadió una concentración final de 3 mM de ácido glutámico solo se definió como 0 % y la actividad del compuesto se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{actividad (\%)} = (X-C)/(T-C) \times 100$$

T: variación del nivel de fluorescencia del pocillo al que se ha añadido una concentración final de 3 mM de ácido glutámico y 300 µM de ciclotiazida
C: variación del nivel de fluorescencia del pocillo al que se ha añadido una concentración final de 3 mM de ácido glutámico solo
X: variación del nivel de fluorescencia del pocillo al que se ha añadido el compuesto de prueba

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

N.º de Ejemplo	hGluR1 flip/30 µM (%)
2	79,3
4	68,4
7	83,3
8	108,9
9	110,4
10	90,5
11	80,3
12	84,4
13	112,2
14	92,6
15	72
16	107,6
17	95,1
19	81
21	93,7
22	105,5
23	103
24	78,1
26	79,3
28	97,8

(continuación)

N.º de Ejemplo	hGluR1 flip/30 μM (%)
29	93
30	92,6
34	94,2
35	81,2
36	93,5
37	89,8
38	100,4
39	110,2
42	83,9
44	85,5
46	77
48	80,2
50	122,2
51	113
52	67,1
53	69

Como se muestra en la tabla 2, el compuesto de la presente invención indujo la entrada de calcio celular en células que expresan el receptor AMPA. Es decir, el compuesto de la presente invención tiene un efecto potenciador del receptor AMPA.

Ejemplo experimental 2 Prueba de reconocimiento de objetos nuevos

(1) Animales

Las ratas Long Evans macho fueron suministradas por Japan SLC y se usaron en los experimentos a las 7 semanas de edad. Después de llegar al vivero, a los animales se les permitió un mínimo de 1 semana para aclimatarse. Fueron alojados en un ciclo de luz/oscuridad de 12:12 h en un laboratorio con temperatura y humedad controladas y se les permitió comida y agua *ad libitum*.

(2) Administración de fármaco

Se suspendió un compuesto de prueba en metilcelulosa al 0,5 % en agua destilada y se administró por vía oral (v.o.). Todos los compuestos de prueba se dosificaron en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal para ratas.

(3) Prueba de reconocimiento de objetos nuevos

La prueba de reconocimiento de objetos nuevos es un sistema de prueba que utiliza las características de preferencia de objetos nuevos de los roedores. Esta prueba de reconocimiento de objetos nuevos consiste en dos pruebas, "prueba de adquisición" y "prueba de retención", y, cuando el intervalo entre estas dos pruebas es corto, los roedores pasan un período más largo en conductas de exploración de objetos nuevos y la preferencia se disipa a medida que el intervalo se hace más largo. A partir de esto, se considera que el cambio de comportamiento en la prueba de reconocimiento de objetos nuevos refleja la memoria de los roedores sobre el objeto durante la prueba de adquisición. En este ejemplo experimental, la prueba de retención se llevó a cabo 48 horas después de la prueba de adquisición. El día antes del ensayo, para la aclimatación, se permitió que las ratas Long-Evans se movieran libremente alrededor de la caja de prueba (40 x 40 x 50 cm) durante 10 minutos. El día del ensayo, las ratas se aclimataron a la sala de pruebas durante aproximadamente 1 hora antes de la prueba. El compuesto de prueba (Compuesto A (Ejemplo 10), Compuesto B (Ejemplo 35), 1 mg/kg) se administraron por vía oral a las ratas dos veces 1 hora antes de la prueba de adquisición y 1 hora antes de la prueba de retención. Para la prueba de adquisición, se colocaron dos objetos idénticos (A1, A2) en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 minutos y se midió el tiempo de contacto con cada objeto. La prueba de retención se llevó a cabo 48 horas después de la prueba de adquisición. Para la prueba de retención, el objeto familiar (A3) utilizado para la prueba de adquisición y el objeto novedoso (B) de forma

diferente a A3 se colocaron en la caja de prueba. Las ratas se colocaron en la caja de prueba durante 3 min. Se calculó la duración del contacto con cada objeto en la prueba de adquisición y la prueba de retención, y la interacción con el objeto nuevo (%). La interacción con el objeto nuevo (%) se expresó como (la duración del contacto con el objeto nuevo)/[(la duración del contacto con el objeto nuevo) + (la duración del contacto con el objeto familiar)] × 100 (%) con media ± error estándar. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Interacción con objetos nuevos (%)	Dosis	
	0 mg/kg	1 mg/kg
Compuesto A (Ejemplo 10)	51,08 ± 1,52	56,32 ± 1,56
Compuesto B (Ejemplo 35)	52.9612.03	61.2812.35

Como se muestra en la tabla 3, los compuestos A y B aumentaron la interacción con nuevos objetos. Es decir, el compuesto de la presente invención tiene una acción de mejora de la función cognitiva.

Ejemplo de preparación

1. Cápsula

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	70 mg
(3) celulosa microcristalina	9 mg
(4) estearato de magnesio	1 mg
1. Cápsula	120 mg
(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y granulan. A esto se le añade el resto (4) y se sella el conjunto en una cápsula de gelatina.	

2. Comprimido

(1) compuesto obtenido en el Ejemplo 1	40 mg
(2) lactosa	58 mg
(3) almidón de maíz	18 mg
(4) celulosa microcristalina	3,5 mg
(5) estearato de magnesio	0,5 mg
1 comprimido	120 mg
(1), (2), (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y granulan. A esto se le añaden los restantes (4) y (5) y la mezcla se comprime formando un comprimido.	

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene un efecto potenciador del receptor AMPA y se espera que sea útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

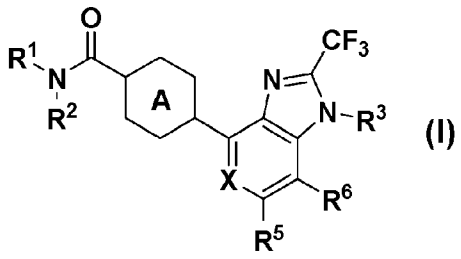
La presente solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2017-195906 presentada el 6 de octubre de 2017 en Japón.

[Texto libre de listado de secuencias]

SEQ ID NO: 1 es un cebador directo para el ADNc de GluR1 flip.
SEQ ID NO: 2 es un cebador inverso para el ADNc de GluR1 flip.
SEQ ID NO: 3 es un cebador directo para el ADNc de estargazina.
SEQ ID NO: 4 es un cebador inverso para el ADNc de estargazina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo,
en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} o

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A,
R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A,
X es CR^4 o N,
R^4, R^5 y R^6 son cada uno independientemente:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno,
(3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A, o
(4) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el Grupo de sustituyentes A y

El anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo alquilo C_{1-6} y (iii) un grupo alcoxi C_{1-6},

en donde el sustituyente del grupo A se selecciona entre:

(1) un átomo de halógeno,
(2) un grupo nitro,
(3) un grupo ciano,
(4) un grupo oxo,
(5) un grupo hidroxi,
(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(7) un grupo ariloxi C_{6-14},
(8) un grupo aralquiloxi C_{7-16},
(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros,
(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros,
(11) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi,
(12) un grupo aril C_{6-14}-carboniloxi,
(13) un grupo alcoxi C_{1-6}-carboniloxi,
(14) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi,
(15) un grupo aril C_{6-14}-carbamoiloxi,
(16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros,
(17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros,
(18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

(20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
(23) un grupo formilo,
(24) un grupo carboxi,
(25) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado,
(26) un grupo aril C_{6-14}-carbonilo,
(27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
(28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
(29) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,
(30) un grupo ariloxi C_{6-14}-carbonilo,
(31) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo,
(32) un grupo carbamoílo,
(33) un grupo tiocarbamoílo,
(34) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo,
(35) un grupo aril C_{6-14}-carbamoílo,
(36) un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros,
(37) un grupo heterociclilcarbamoílo no aromático de 3 a 14 miembros,
(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14},
(40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros,
(41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14},
(43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros,
(44) un grupo amino,
(45) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6},
(46) un grupo mono o di-arilamino C_{6-14},
(47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros,
(48) un grupo aralquilamino C_{7-16},
(49) un grupo formilamino,
(50) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino,
(51) un grupo (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6}-carbonil)amino,
(52) un grupo aril C_{6-14}-carbonilamino,
(53) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilamino,
(54) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilamino,
(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6},
(56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},
(57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(58) un grupo alquenilo C_{2-6},
(59) un grupo alquinilo C_{2-6},
(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10},
(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} y
(62) un grupo arilo C_{6-14}.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} o

(3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

X es CR^4 o N;
R^4 es:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno o
(3) un grupo alquilo C_{1-6};

R^5 es:

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6};

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el anillo A es:

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre:

(i) un átomo de halógeno y
(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} o

(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 átomos de halógeno.

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un grupo ciano y
(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} o

(3) un grupo tetrahidropiranilo o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un átomo de halógeno y
(b) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno,

(2) un anillo de oxazepano opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno,
(3) un anillo de azetidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno,
(4) un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6},
(5) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} o
(6) un anillo de 5-oxa-8-azaspiro[2.6]nonano;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre:

(a) un átomo de halógeno,
(b) un grupo ciano y
(c) un grupo alcoxi C_{1-6};

X es CR^4 o N;
R^4 es:

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un átomo de halógeno o
(3) un grupo alquilo C_{1-6};

R^5 es:

(1) un átomo de hidrógeno o
(2) un grupo alquilo C_{1-6};

R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el anillo A es:

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno y (ii) un grupo alcoxi C_{1-6} o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con de 1 a 4 átomos de halógeno.

4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano opcionalmente sustituido además con de 1 a 3 átomos de halógeno;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;
X es CH o N;
R^5 es un átomo de hidrógeno;
R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el anillo A es:

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con de 1 a 2 átomos de halógeno o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con 1 o 2 átomos de halógeno.

5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(1) un anillo de morfolina o
(2) un anillo de oxazepano;

R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con dos átomos de halógeno;
X es CH o N;
R^5 es un átomo de hidrógeno;
R^6 es un átomo de hidrógeno; y
el anillo A es:

(1) un anillo de benceno opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno o
(2) un anillo de piridina opcionalmente sustituido además con un átomo de halógeno.

6. El compuesto o sal según la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

(4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-isopropil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(difluorometil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-etil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(2-fluoro-4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona;
(2-fluoro-4-(1-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(2-(difluorometil)morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metanona;
(4-(4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)acetonitrilo;
N-(2-cianoetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluoro-N- metilbenzamida;
(2-fluoro-4-(1-(2-metoxietil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;

N-(2-cianoetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-metilbenzamida;
Azetidin-1-il(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)metanona;
(2-fluoro-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(3,3-difluoroazetidin-1-il)(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)metanona;
4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida;
4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluoro-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;
4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-N-((3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)benzamida;
N-(ciclopropilmetil)-4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorobenzamida;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-2-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2,3-difluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)((2R)-2-metilmorfolin-4-il)metanona;
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona;
(6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(6-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)piridin-3-il)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(5-oxa-8-azaspiro[2,6]non-8-il)metanona;
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(4-metoxipiperidin-1-il) metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metoxifenil)(morfolin-4-il)metanona;
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metoxifenil)(6,6-difluoro-1,4-oxazepan-4-il)metanona; y
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(2,2-difluoromorfolin-4-il)metanona.

7. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.

8. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
(4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-fluorofenil)(1,4-oxazepan-4- il)metanona o una sal de la misma.

9. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
(5-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-il)-3-fluoropiridin-2-il)(morfolin-4-il)metanona o una sal de la misma.

10. Un medicamento que comprende el compuesto o la sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un vehículo farmacológicamente aceptable.

12. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

13. El compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la profilaxis o tratamiento de la depresión, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para su uso en la profilaxis o tratamiento de la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.