

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 973 672**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4162	(2006.01)	C07D 235/06	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	C07D 235/08	(2006.01)
A61K 31/4192	(2006.01)	C07D 249/18	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61P 25/06	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/24	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2018 PCT/JP2018/028035**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2019 WO19022179**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2018 E 18838990 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3660003**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

28.07.2017 JP 201714674445 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2024

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:

KIMURA, EIJI;
OGINO, MASAKI;
KOHARA, YASUHISA;
OHASHI, TOMOKO;
KAKU, TOMOHIRO;
OGURO, YUYA;
MATSUMOTO, SHIGEMITSU;
WAKABAYASHI, TAKESHI;
TOKUNAGA, NORIHITO;
KAMEI, TAKU y
ITO, MITSUHIRO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 973 672 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que puede tener una acción antagonista sobre un receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) que contiene la subunidad NR2B, y que se espera que sea útil como agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor y síntomas periféricos de demencia.

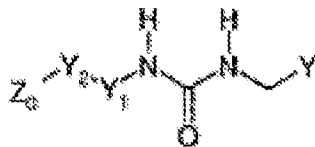
(Antecedentes de la invención)

El principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, tal como el cerebro, la médula espinal y similares, es el ácido glutámico, y su transducción de señales está mediada por el receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), el receptor de ácido gamma-amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propiónico (AMPA)/ácido kaínico (KA) y el receptor metabotrópico de glutamato. De estos, el receptor de NMDA es muy permeable a los cationes, incluyendo el ion calcio, y media en la neurotransmisión excitadora despolarizando las células nerviosas. Además, el calcio que fluye hacia la célula a través del receptor de NMDA actúa como un mensajero secundario y provoca cambios plásticos en la función nerviosa a través de acciones tales como cambios en la señal de fosforilación intracelular, la regulación de la transcripción y la traducción del gen, y similares. Por lo tanto, el receptor de NMDA desempeña una función importante en la regulación funcional del sistema nervioso central.

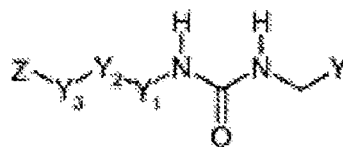
El receptor de NMDA es un receptor compuesto por un tetrámero en el que de 2 a 3 subunidades de entre las subunidades NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B están asociadas, y, para que tengan la función de un receptor responsable de la neurotransmisión excitadora, la presencia de la subunidad NR1 es esencial. Puesto que la subunidad NR1 está contenida en todos los receptores de NMDA que tienen la función, está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central; sin embargo, la distribución y el momento de la expresión de la subunidad NR2 son diferentes para cada subunidad. Por ejemplo, las subunidades NR2A y NR2C sólo se detectan inmediatamente antes del nacimiento, mientras que las subunidades NR2B y NR2D se observan desde una fase temprana del desarrollo embrionario. Por ejemplo, mientras que la subunidad NR2A está ampliamente distribuida en el cerebro, la subunidad NR2B se expresa localmente en el cerebro anterior y la subunidad NR2C se expresa localmente en el cerebelo (documento no de patente 1).

Un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, que es la diana en la presente invención, se expresa altamente en la corteza cerebral (en particular, en la segunda o tercera capa), el hipocampo, la amígdala, el núcleo ventral del tálamo y el bulbo olfatorio en el cerebro de roedores adultos. El receptor de NMDA está confinado al asta dorsal de la médula espinal (particularmente la segunda capa) en la médula espinal (documento no de patente 2). Por otra parte, en una única célula, el receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B se expresa mucho más altamente en la densidad postsináptica y la expresión también se encuentra en la región extrasináptica (documento no de patente 3). Esto sugiere que un receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B actúa ampliamente en el cerebro y es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades centrales.

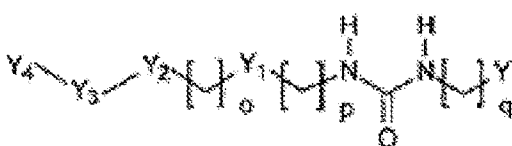
El documento de patente 1 desvela los siguientes compuestos que tienen una acción inhibitoria de la nicotinamida fosforribosil transferasa (Namp1) y son útiles para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, la inflamación y similares.



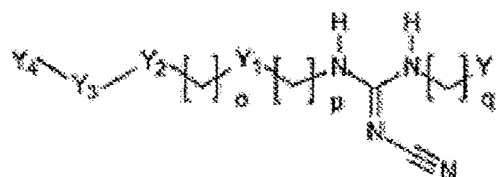
Fórmula I



Fórmula II



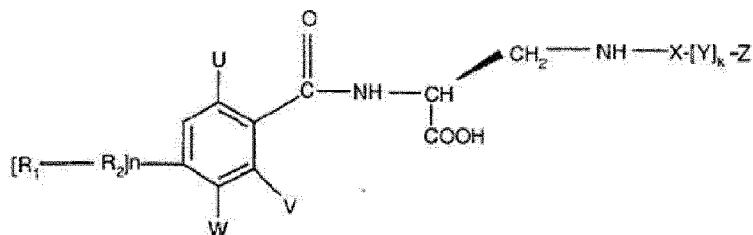
Fórmula III



Fórmula IV

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

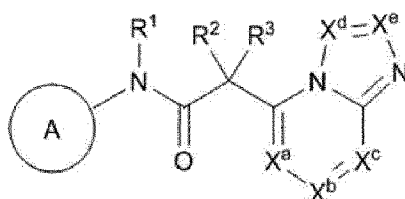
El documento de patente 6 desvela el siguiente compuesto que tiene una actividad de inactivación de la molécula de adhesión intracelular (ICAM) y es útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.) y similares.



5

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

10 El documento de patente 7 desvela el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) incluyendo la subunidad NR2B y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas periféricos de demencia y similares.



15 en donde cada símbolo es como se define en el documento.

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

20

- documento de patente 1: WO 2011/109441A1
- documento de patente 2: WO 2014/172044
- documento de patente 3: WO 2012/123471
- documento de patente 4: US2005/0137187A1
- 25 documento de patente 5: WO 98/01429
- documento de patente 6: WO 00/21920
- documento de patente 7: WO 2016/104434

[Documentos no de patente]

30

- documento no de patente 1: *Neuron*, vol. 12, páginas 529-540, 1994
- documento no de patente 2: *The Journal of Comparative Neurology (J. Comp. Neurol.)*, vol. 338, páginas 377-390, 1993
- 35 documento no de patente 3: *Molecules and Cells (Mol. Cells)*, vol. 7, páginas 64-71, 1997

[Sumario de la invención]

[Problemas que han de resolverse mediante la invención]

40 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto heterocíclico que puede tener una acción antagonista sobre el receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, y que se espera que sea útil como agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor y síntomas periféricos de demencia, y un medicamento que contiene el mismo.

45 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]

50

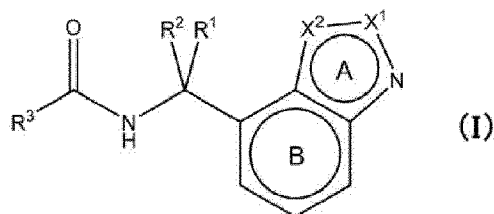
Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados, y han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) puede tener una acción antagonista

superior sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, lo que dio como resultado la realización de la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

5

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



10 en donde:

X¹ y X² son cada uno un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

al menos uno de X¹ y X² es un átomo de nitrógeno;

15

el anillo A es un anillo de imidazol, un anillo de pirazol o un anillo de triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆ y un átomo de halógeno;

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

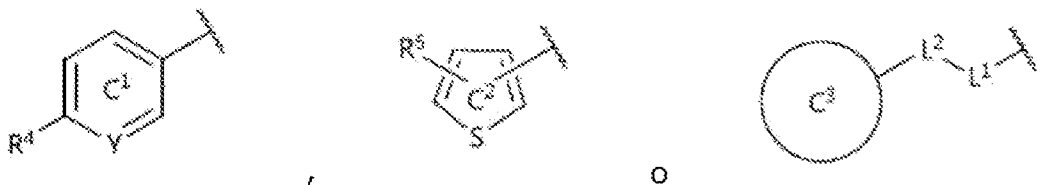
20

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

25

R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R³ es:



30

R⁴ y R⁵ son cada uno un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X;

Y es N o CR⁶;

35

R⁶ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A (como se define en el presente documento);

el anillo C¹ es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y un grupo alcoxi C₁₋₆;

40

el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X;

L¹ es un grupo metileno, O o NH;

L² es un enlace o un grupo metileno; y

45

el anillo C³ es un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

en donde el grupo de sustituyentes X se selecciona de:

50

- (1) un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido,
- (5) un átomo de halógeno,
- (6) un grupo ciano,

- (7) un grupo amino opcionalmente sustituido,
- (8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y
- (9) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

5 en donde cada (1) grupo hidrocarburo, (3) grupo alcoxi, (4) grupo cicloalquiloxi, (8) grupo ariloxi y (9) grupo alquiltio está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo de sustituyentes A (como se define en el presente documento); en donde cada (7) grupo amino está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de:

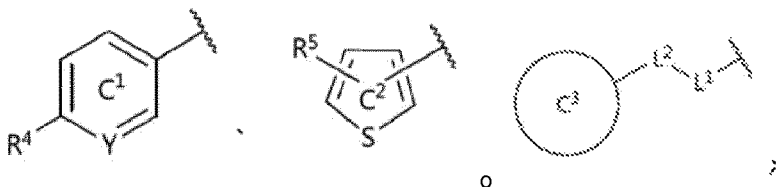
10 un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes A (como se define en el presente documento);
 15 o una sal del mismo.

20 [2] El compuesto de [1], en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X¹ y X² son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un átomo de halógeno;

25 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

35 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
 R³ es



40 R⁴ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o
- (3) un átomo de halógeno;

45 R⁵ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ o
- (4) un átomo de halógeno;

50 el anillo C1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆;

60 R⁶ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno, o
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆;

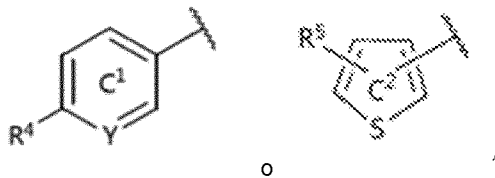
5 el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno;
 L¹ es un grupo metileno o NH;
 L² es un enlace; y
 el anillo C³ es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
 adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- 10
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

15 o una sal del mismo.

[3] El compuesto de [1], en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆;

20 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆;
 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
 R³ es



R⁴ es

- 30
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o
 - (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

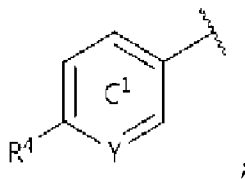
R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;
 35 R⁶ es

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un átomo de halógeno; y

40 el anillo C² es un anillo de tiofeno sin sustituir adicionalmente, o una sal del mismo.

[4] El compuesto de [1], en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆;

45 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆;
 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
 50 R³ es



R⁴ es un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno; y

R⁶ es

- (1) un átomo de hidrógeno o
- (2) un átomo de halógeno,

- 5 o una sal del mismo.
- [5] 3,5-Difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida o una sal de la misma.
- [6] 6-(Difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida o una sal de la misma.
- [7] N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal de la misma.
- 10 [8] Un medicamento que comprende el compuesto de [1] a [7] o una sal del mismo.
- [9] El medicamento de [8], en donde el medicamento es un antagonista de un receptor de NMDA que contiene una subunidad NR2B.
- [10] El medicamento de [8], en donde el medicamento es un agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.
- 15 [11] El compuesto de [1] a [7] o una sal del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.
- [12] En el presente documento también se desvela un método para antagonizar un receptor de NMDA que contiene una subunidad NR2B en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto de [1] a [7] o una sal del mismo.
- 20 [13] En el presente documento también se desvela un método para prevenir o tratar la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz del compuesto de [1] a [7] o una sal del mismo.
- [14] Uso del compuesto de [1] a [7] o una sal del mismo para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

[Efecto de la invención]

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que puede tener una acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, y que se espera que sea útil como agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor y síntomas periféricos de demencia, y un medicamento que contiene el mismo.

(Descripción detallada de la invención)

La definición de cada sustituyente utilizado 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, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆" 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, los ejemplos del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁₋₆ 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, los ejemplos del "grupo alqueno C₂₋₆" 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, los ejemplos del "grupo alquino C₂₋₆" 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, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀" 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, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ 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, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆₋₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C₇₋₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los 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.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio y hexiltio.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquiltio C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

- 35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

- 50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

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

- 55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

- 60 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

- 65 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los 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, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

5 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 carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆.

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

[grupo de sustituyentes A]

- 20 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo nitro,
 (3) un grupo ciano,
 (5) un grupo hidroxilo,
 25 (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
 (8) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆ (por ejemplo, benciloxi),
 (9) un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),
 (10) un grupo heterociclioxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),
 30 (11) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),
 (12) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
 (13) un grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
 (14) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
 35 (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
 (16) un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
 (17) un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
 40 (18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
 (19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
 (20) un grupo alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 45 (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 carboxilo,
 (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
 50 (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
 (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
 (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
 (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
 55 (31) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
 (32) un grupo carbamoilo,
 (33) un grupo tiocarbamoilo,
 (34) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
 (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
 60 (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 65 (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
 (40) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),

- (41) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (42) un grupo arilsulfinilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
 (43) un grupo heterocicilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
 (44) un grupo amino,
 5 (45) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
 (46) un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino),
 (47) un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
 (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino),
 10 (49) un grupo formilamino,
 (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
 (51) un grupo (alquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆-carbonil) amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
 (52) un grupo aril-carbonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
 (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino,
 15 propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),
 (54) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
 (55) un grupo alquilsulfonylamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonylamino, etilsulfonylamino),
 (56) un grupo arilsulfonylamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo,
 fenilsulfonylamino, toluenosulfonylamino),
 20 (57) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (58) un grupo alquenilo C₂₋₆,
 (59) un grupo alquinilo C₂₋₆,
 (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (61) un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y
 25 (62) un grupo arilo C₆₋₁₄.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 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, los 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 de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, los 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 de 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, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, 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, los 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 de 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, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolínilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, 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, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalínilo, tetrahidrofenantridínilo, hexahidrofentiazínilo, hexahidrofenoaxazínilo, tetrahidroftalazínilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro- β -carbolinilo, tetrahidroacridínilo, tetrahidrofenzazínilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.
- 5
- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico puentado de 7 a 10 miembros" incluyen quinucidínilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.
- En la presente memoria descriptiva, los 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.
- 15
- En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.
- 20
- El número de los 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, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfona, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquénilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo cicloalquénilo 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 hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".
- 25
- 30
- Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterocicliilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfínilo y un grupo heterocicliilsulfínilo.
- En este caso, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterocicliilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfínilo significa un grupo sulfínilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterocicliilsulfínilo significa un grupo sulfínilo unido a un grupo heterocíclico.
- 35
- Los ejemplos preferentes del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo, un grupo alquénil C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} -carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquénil C_{3-10} -carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo, un grupo heterocicliilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicliilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo, un grupo ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, un grupo mono o di-alquénil C_{2-6} -carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10} -carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, un grupo heterocicliilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6} -tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquénil C_{2-6} -tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C_{3-10} -tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C_{6-14} -tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16} -tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliiltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfínilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfínilo, etilsulfínilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo C_{6-14} , un grupo fosfona y un grupo mono o di-alquifosfona C_{1-6} (por ejemplo, dimetilfosfona, dietilfosfona, diisopropilfosfona, dibutilfosfona).
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En la presente memoria descriptiva, los 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 alquénilo 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 heterocicliilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicliilcarbonilo 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 carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C_{1-6} -carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C_{7-16} -carbamoilo, 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 del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferentes del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di- (alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenilamino C₂₋₆ (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquilamino C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o di-aralquilamino C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil C₁₋₆ opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterociclicarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C₁₋₆)(alquilcarbonil C₁₋₆)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C₁₋₆) (aril C₆₋₁₄-carbonil) amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferentes del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferentes del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquenil C₂₋₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclictiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo y un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferentes del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono o di-alquenil C₂₋₆-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono o di-

5 cicloalquil C₃₋₁₀-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono o di-alkil C₁₋₆-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclicilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alkil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

15 Los ejemplos preferentes del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆ (por ejemplo, aliloxi, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexilo), un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilo, fenetilo), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivalilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoilo), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo), un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo), un grupo heterociclicilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo), un grupo carbamoilo, un grupo alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo), un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo) y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfonilo).

30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A" y un grupo sulfanilo halogenado.

35 Los ejemplos preferentes del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquilitio C₁₋₆, un grupo alquenoilitio C₂₋₆ (por ejemplo, alilitio, 2-butenilitio, 2-pentenilitio, 3-hexenilitio), un grupo cicloalquilitio C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclohexilitio), un grupo arilitio C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilitio, naftilitio), un grupo aralquilitio C₇₋₁₆ (por ejemplo, bencilitio, fenetitio), un grupo alquil C₁₋₆-carbonilitio (por ejemplo, acetilitio, propionilitio, butirilitio, isobutirilitio, pivalilitio), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilitio (por ejemplo, benzoilitio), un grupo heterociclicilitio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilitio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo C₇₋₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

45 Los ejemplos preferentes del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alkilsililo C₁₋₆ (por ejemplo, trimetilsililo, *tert*-butil(dimetil)sililo).

50 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo" incluyen un anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, cicloalcano C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" incluyen benceno y naftaleno.

55 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalcano C₃₋₁₀" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

60 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalqueno C₃₋₁₀" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, 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.

65 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo 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 de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferentes del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos aromáticos condensados policíclicos (preferentemente bi o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiína, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina y similares.

En la presente memoria descriptiva, los 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. Los 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, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, 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.

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

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

X^1 y X^2 son cada uno un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; al menos uno de X^1 y X^2 es un átomo de nitrógeno; el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X^1 y X^2 son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "anillo de imidazol, anillo de pirazol o anillo de triazol" del "anillo de imidazol, anillo de pirazol o anillo de triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A tiene opcionalmente 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo) y similares. Cuando hay presente una pluralidad de sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

El anillo A es preferentemente un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X^1 y X^2 son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo), más preferentemente, es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X^1 y X^2 son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo), además preferentemente, un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

El anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente.

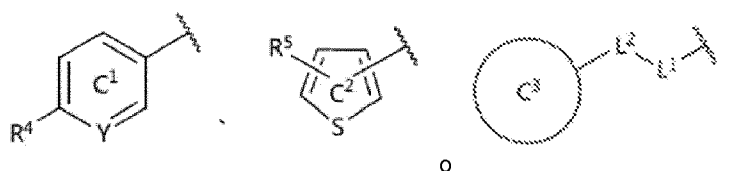
El "anillo de benceno" del "anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo B tiene opcionalmente de 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi), un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo) y similares. Cuando hay presente una pluralidad de sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

El anillo B es preferentemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), más preferentemente, un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), además preferentemente, un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), aún más preferentemente, un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

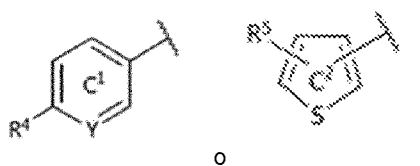
R¹ y R² son ambos preferentemente átomos de hidrógeno.

R³ es

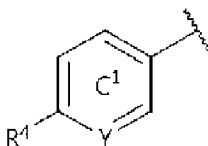


R⁴ y R⁵ son cada uno un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X; Y es N o CR⁶; R⁶ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente; el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente; el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X; L¹ es un grupo metileno, O o NH; L² es un enlace o un grupo metileno; el anillo C³ es un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente.

R³ es preferentemente



más preferentemente



El [grupo de sustituyentes X] incluye

- (1) un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
- (4) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido,
- (5) un átomo de halógeno,
- (6) un grupo ciano,
- (7) un grupo amino opcionalmente sustituido,
- (8) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, y
- (9) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

El "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para el grupo de sustituyentes X es, por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

5 El "grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido" para el grupo de sustituyentes X es, por ejemplo, un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

10 El "grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" para el grupo de sustituyentes X es, por ejemplo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

15 El "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido" para el grupo de sustituyentes X es, por ejemplo, un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

20 El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" del "sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X" representado por R⁴ es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) o similares.

R⁴ es preferentemente (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), más preferentemente, (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), además preferentemente, (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), aún más preferentemente, un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

35 El "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" del "sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X" representado por R⁵ es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo) o similares.

R⁵ es preferentemente (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), más preferentemente, (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), además preferentemente, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

45 El "sustituyente" representado por R⁶ es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

R⁶ es preferentemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) o (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), más preferentemente, (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) o (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), además preferentemente, (1) un átomo de hidrógeno o (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

55 El "anillo de benceno o un anillo de piridina" del "anillo de benceno o anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente" representado por el anillo C¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes distintos de R⁴ y R⁶ en una o más posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) y similares. Cuando hay presente una pluralidad de sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

60 El anillo C¹ es preferentemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi), más preferentemente, un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo

de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), además preferentemente, un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

- 5 El "anillo de tiofeno" del "anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X" representado por el anillo C² está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) "sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes X" distintos de R⁵ en una o más posiciones sustituibles. Como el "sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X", se prefiere un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro). Cuando hay presente una pluralidad de sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

El anillo C² es preferentemente un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro), más preferentemente, un anillo de tiofeno sin sustituir.

- 15 L¹ es preferentemente un grupo metileno o NH, más preferentemente, un grupo metileno o NH.

L² es preferentemente un enlace.

- 20 El "anillo de benceno, anillo de piridina o anillo de tiofeno" del "anillo de benceno, anillo de piridina o anillo de tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente" representado por el anillo C³ tiene opcionalmente de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) sustituyentes en una o más posiciones sustituibles. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) y similares. Cuando hay presente una pluralidad de sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

- 25 El anillo C³ es preferentemente un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi), más preferentemente, un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), además preferentemente, (A) un anillo de tiofeno o (B) un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

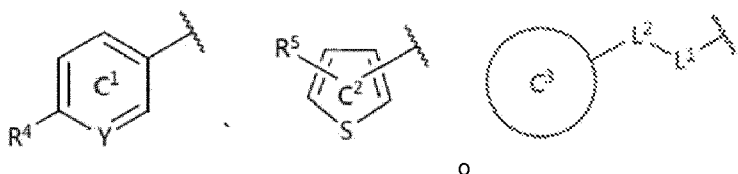
- 40 Los ejemplos preferentes del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto A]

- 45 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X¹ y X² son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo);

- 50 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

- 55 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
R³ es



- 60 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente

sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);
 R^5 es (1) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

el anillo C^1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR^6) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi);

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

el anillo C^2 es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

L^1 es un grupo metileno o NH;

L^2 es un enlace; y

el anillo C^3 es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

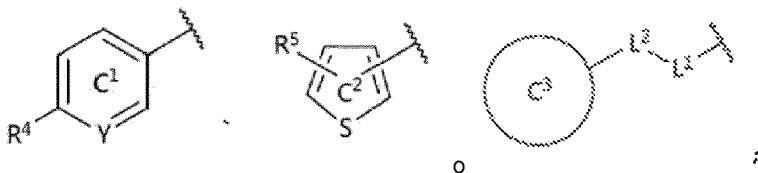
[Compuesto B]

El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X^1 y X^2 son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo);

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo);

R^1 y R^2 son ambos átomos de hidrógeno;

R^3 es



R^4 es (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);

R^5 es (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);

el anillo C^1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR^6) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

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

el anillo C^2 es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

L^1 es un grupo metileno o NH;

L^2 es un enlace; y

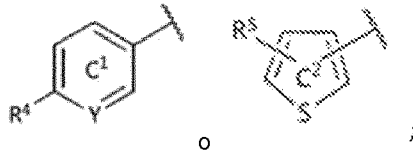
el anillo C^3 es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

[Compuesto C]

5 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

10 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
R³ es



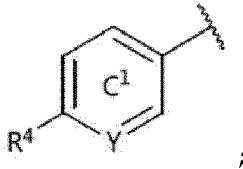
R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor);

20 R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor);

el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor);
R⁶ es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); y
el anillo C² es un anillo de tiofeno sin sustituir.

25 [Compuesto A-1]

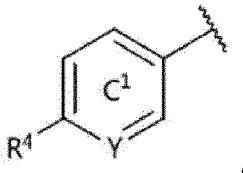
El [Compuesto A] mencionado anteriormente, en donde R³ es



R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro); y el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

40 [Compuesto B-1]

El [Compuesto B] mencionado anteriormente, en donde R³ es



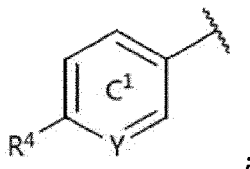
R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro); y

50 el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados

de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

5 [Compuesto C-1]

El [Compuesto C] mencionado anteriormente, en donde R³ es



10 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor); y
 15 el anillo C1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

[Compuesto A-2]

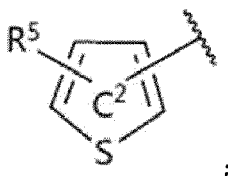
20 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) o un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

25 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es

30



35 R⁵ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro); y

el anillo C² es un anillo de tefeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro).

[Compuesto B-2]

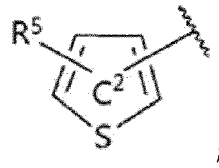
40 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) o un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

45 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es

50



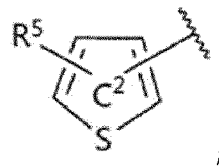
5 R^5 es (1) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro); y el anillo C^2 es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro).

10 [Compuesto C-2]

El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

15 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi); R^1 y R^2 son ambos átomos de hidrógeno;

R^3 es



20 R^5 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor); y el anillo C^2 es un anillo de tiofeno sin sustituir.

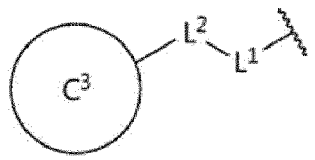
25 [Compuesto A-3]

30 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno) o un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

35 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) y (2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

R^1 y R^2 son ambos átomos de hidrógeno;

R^3 es



40 L^1 es un grupo metileno o NH;

L^2 es un enlace; y

45 el anillo C^3 es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

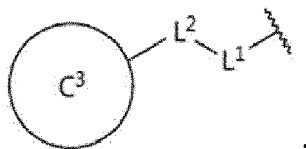
[Compuesto B-3]

50 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de nitrógeno) o un anillo de pirazol (es decir, X^1 es un átomo de nitrógeno y X^2 es un átomo de carbono), cada uno de

los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

5 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
R³ es



10

L¹ es un grupo metileno o NH;

L² es un enlace; y

15 el anillo C³ es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

20 [Compuesto A-a]

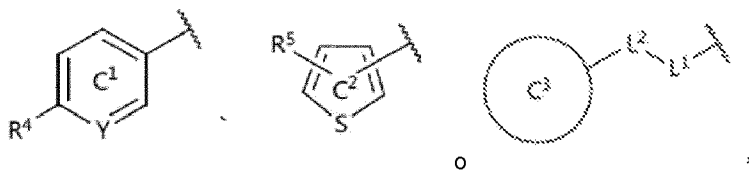
El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono) o anillo de triazol (es decir, X¹ y X² son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
25 adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo);

30 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es

35



40 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);

R⁵ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

45 el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi);

R⁶ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) o (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo);

50 el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

L¹ es un grupo metileno o NH;

L² es un enlace; y

55 el anillo C³ es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

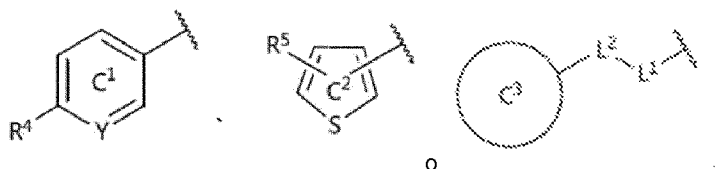
[Compuesto B-a]

5 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X¹ y X² son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de bromo);

10 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de yodo), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

15 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es



25 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);

R⁵ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

30 el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

35 R⁶ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) o (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro);

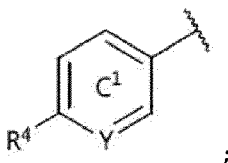
L¹ es un grupo metileno o NH;

L² es un enlace; y

40 el anillo C³ es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 (preferentemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

45 [Compuesto A-a-1]

El [Compuesto A-a] mencionado anteriormente, en donde R³ es



55 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro); y

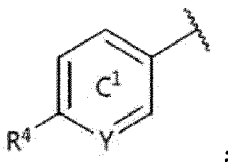
el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados

de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi).

[Compuesto B-a-1]

5

El [Compuesto B-a] mencionado anteriormente, en donde R³ es



10 R⁴ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o (3) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro); y

15 el anillo C1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi).

20 [Compuesto B-2-a]

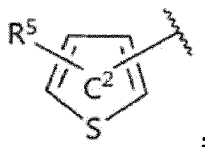
El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) o un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

25

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) y (3) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo);

30

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
R³ es



35

R⁵ es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) o (4) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro); y

40 el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro).

[Compuesto D]

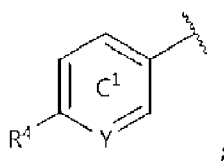
45 El compuesto (I), en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 (por ejemplo, preferentemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

45

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 (preferentemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);

50

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
R³ es



R⁴ es un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor);

5 el anillo C1 es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor);

y

R⁶ es (1) un átomo de hidrógeno o (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

10 [Compuesto E]

3,5-Difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida o una sal de la misma.

15 6-(Difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida o una sal de la misma.

N-((1,6-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal de la misma.

20 Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 - 284 que se mencionan a continuación y se prefieren especialmente los compuestos de los Ejemplos 8, 134 y 152.

Como sal de un compuesto representado por la fórmula (I), se prefiere una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de dichas sales incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico y una sal con aminoácido básico o ácido.

25 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 y sal de amonio.

30 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, dicitclohexilamina y N,N-dibencilendiamina.

35 Los ejemplos preferentes de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

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 y ácido p-toluenosulfónico.

40 Los ejemplos preferentes de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina y ornitina.

Los ejemplos preferentes de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

45 El compuesto (I) puede usarse como profármaco.

El profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas *in vivo*, por lo tanto, un compuesto que experimenta oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc. para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que experimenta hidrólisis y similares por el ácido gástrico, etc. para convertirse en el compuesto (I).

50 Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino del compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivoloximetilación o t-butilación);

55 un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo del compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo del compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación);

60 un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a 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 o metilamidación y similares). Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido *per se*.

5 El profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierta en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUHIN no KAIHATSU (*Development of Pharmaceuticals*)", Vol. 7, *Design of Molecules*, págs. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

10 En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede formar una sal, y como dicha sal, pueden mencionarse las ejemplificadas como sal del compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

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

15 Puede usarse el compuesto (I) marcado con o sustituido con un isótopo, por ejemplo, como un indicador utilizado para la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (indicador de PET) y puede ser útil en los campos del diagnóstico médico y similares.

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

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

Además, el compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptables. En este caso, el cocrystal o la sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidos a temperatura ambiente, cada una con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopia, solubilidad y estabilidad). El cocrystal y la sal de cocrystal pueden producirse mediante un método de cocrystalización conocido *per se*.

30 El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, en ocasiones, se abreviará simplemente como el compuesto de la presente invención) puede usarse tal cual o en forma de composición farmacéutica (en lo sucesivo en el presente documento, en ocasiones, se abreviará como el "medicamento de la presente invención") mezclándolo con un vehículo farmacológicamente aceptable, etc. para mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bóvido, caballo, porcino, mono) como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan a continuación.

35 Como vehículos farmacológicamente aceptables, pueden usarse diversas sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Éstas pueden incorporarse 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. Cuando sea necesario, pueden usarse aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, edulcorantes y similares.

45 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 de síntesis y aluminometasilicato de magnesio.

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

50 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.

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

60 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 de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

65 Los ejemplos preferentes del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, 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 polioxitileno.

5 Los ejemplos preferentes del agente isotonzante 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.

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

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

15 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 de laca 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.

25 Los ejemplos de la forma farmacéutica del medicamento de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (incluyendo comprimido recubiertos con azúcar, comprimido con cubierta pelicular, comprimido sublingual, comprimido de disgregación oral, bucal y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, aerosol, película (por ejemplo, película de desintegración oral, película oral de adhesión a la mucosa) y preparaciones parenterales tales como inyectables (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparaciones externas tales como preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), microgránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares. El compuesto de la presente invención y el medicamento de la presente invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en las proximidades de un tumor y administración directa en la lesión).

40 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.

El medicamento de la presente invención puede producirse de acuerdo con un método utilizado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa y similares.

45 Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma farmacéutica, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, aproximadamente del 0,1 al 100 % en peso.

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

Los 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.

55 Como base del recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa y pueden usarse en combinación una o más clases seleccionadas de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano y la cera de carnaúba.

60 Los 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 polivinilacetato, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona y similares; y polisacáridos tales como pululano y similares.

65 Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, 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-30D55 (nombre comercial), copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y similares; y sustancias de origen natural tales como goma laca y similares.

5 Los 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.

10 Pueden usarse dos o más tipos de las bases de recubrimiento mencionadas anteriormente en una mezcla en una relación adecuada. Además, por ejemplo, durante el recubrimiento también pueden usarse agentes protectores de la luz, tales como óxido de titanio y óxido férrico rojo.

15 El compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B. Como se usa en el presente documento, se confirma la acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, por ejemplo, un efecto supresor de la activación del receptor (por ejemplo, el flujo intracelular de iones de calcio (Ca^{2+}) inducido por ácido glutámico).

20 El receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B es un receptor compuesto por cuatro subunidades en total, incluyendo una subunidad NR2B, y además, tres subunidades de 2 o 3 clases seleccionadas de NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A y NR3B.

25 El receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B es preferentemente un receptor compuesto por cuatro subunidades, incluyendo un heterodímero de NR1 y NR2B, y un heterodímero de NR1 y una subunidad seleccionada de NR2A, NR2B, NR2C y NR2D.

El receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B es más preferentemente un receptor compuesto por cuatro subunidades incluyendo 2 conjuntos de heterodímeros de NR1 y NR2B.

30 Puesto que se espera que el compuesto de la presente invención muestre una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar, carcinogenia) y menos efectos secundarios, puede usarse como agente profiláctico o terapéutico, o como agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos.

35 También se espera que el compuesto de la presente invención muestre un riesgo bajo de toxicidad genética.

40 El compuesto de la presente invención puede usarse como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades centrales y periféricas. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede ser útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades tales como (1) enfermedades psiquiátricas [por ejemplo, depresión, depresión mayor, trastorno depresivo menor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno por estrés, trastorno depresivo mayor concomitante con psicosis (incluyendo trastornos delirantes y esquizofrenia), episodio maníaco o de humor mixto, episodio de humor hipomaníaco, episodio de depresión con características atípicas, episodio de depresión con características melancólicas, episodios depresivos con características tónicas, episodio de depresión después de un ictus, delirios, síntomas periféricos de demencia (síntomas mentales o anomalías del comportamiento), ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, trastorno ciclotímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, delirios o trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo, trastorno delirante de la personalidad, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar (incluyendo el trastorno bipolar de tipo I y el trastorno bipolar de tipo II), neurosis, esquizofrenia (por ejemplo, síntoma positivo, síntoma negativo, trastornos de memoria, esquizofrenia delirante, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia de tipo tensional, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia de tipo remanente), trastorno esquizofreniforme, 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 refractaria, depresión resistente a tratamiento, trastorno psicótico (por ejemplo, trastorno psicótico de corta duración, trastorno psicótico compartido), psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, obesidad, medicamento para inhalación, opiáceos o fenciclidina, trastorno delirante, síndrome de Noonan, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Silver-Russell, esclerosis tuberosa, síndrome de Williams, síndrome de Kallmann, síndrome de Rubinstein-Taybi], trastorno del movimiento, retraso mental, tendencia paranoide,

65 (2) enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia multiinfarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con los fármacos, demencia asociada a un tumor intracraneal o a un traumatismo cerebral, demencia asociada a la enfermedad de Huntington o a la enfermedad de Parkinson, neurodegeneración que acompaña a los traumatismos cerebrales,

neurodegeneración que acompaña al ictus, neurodegeneración que acompaña al infarto cerebral, neurodegeneración asociada a la hipoglucemia, neurodegeneración que acompaña a los ataques epilépticos, neurodegeneración que acompaña a la neurotoxicosis, atrofia de múltiples sistemas, lesión de la médula espinal, demencia relacionada con el SIDA, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, síndrome de Down, demencia vascular, 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, neuromiopatía],

(3) trastorno amnésico, deterioro cognitivo leve, problemas de aprendizaje (por ejemplo, alteración de la lectura, trastorno aritmético, disgrafía), trastornos de la memoria relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de la memoria relacionados con la edad, demencia senil],

(4) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos intrínsecos del sueño (por ejemplo, insomnio psicofisiológico y similares), 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, ciclo sueño-vigilia distinto de 24 horas y similares), parasomnias, trastornos del sueño asociados a 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],

(5) depresión respiratoria provocada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa, (6) dolor [por ejemplo, dolor psicógeno (trastorno somatomorfo, trastorno de dolor, trastorno de somatización, hipocondriasis, trastorno de conversión, dolor crónico acompañado de depresión), dolor inflamatorio, dolor neuropático periférico, dolor neuropático central, dolor neuropático, dolor agudo, dolor intratable, dolor continuo canceroso, dolor irruptivo canceroso, dolor por cáncer, dolor continuo, dolor físico, dolor irruptivo, dolor crónico, sensibilidad, dolor generalizado, dolor sordo, dolor dermatológico, dolor por radiación, dolor, síndrome de dolor postoperatorio de la toracotomía],

(7) sordera [por ejemplo, sordera por kanamicina, sordera por estreptomina, sordera tóxica, sordera senil, hipoacusia neurosensorial bilateral idiopática, sordera repentina, mutismo sordo adquirido, sordera genética, sordera orgánica, pérdida auditiva neurosensorial de tonos altos, pérdida auditiva ocupacional, pérdida auditiva ocupacional, hipoacusia neurosensorial de tonos bajos],

(8) traumatismo craneoencefálico, y trastorno o complicación asociados al mismo, síndrome post-conmoción cerebral, síndrome del bebé sacudido, apoplejía cerebral, degeneración macular senil, temblor oculopalatino, convulsiones, dolor del miembro fantasma, síndrome de somnolencia por radiación, 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, drogadicción, drogodependencia, abstinencia por drogas, migraña, dolor de cabeza por estrés, dolor de cabeza catatónico, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, convulsiones musculares, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, hipertensión, cardiopatía, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, respiración, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita infantil, enfermedad inflamatoria, enfermedades alérgicas, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia provocado por la infección por VIH, síndrome de inmunodeficiencia provocado 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 nerviosos, diarrea, estreñimiento, íleo postoperatorio.

En particular, el compuesto de la presente invención puede ser útil para la profilaxis o el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

Tanto la depresión mayor como el trastorno bipolar se clasifican como trastornos del estado de ánimo, y son enfermedades que presentan un estado depresivo o un estado depresivo y un estado maníaco de larga duración. En los últimos años, se ha descubierto que la administración intravenosa continua de ketamina, un antagonista de los receptores de NMDA, mejora de forma rápida y sostenida la sintomatología depresiva que acompaña a la depresión mayor y al trastorno bipolar (*Therapeutic Advances in Psychopharmacology (Ther. Adv. Psychopharmacol.)*, vol. 4, págs. 75-99, 2014). También se ha publicado que la administración intravenosa continua de CP-101, 606, que son antagonistas del receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B mejora significativamente el síntoma de depresión resistente al tratamiento (*Journal of Clinical Psychopharmacology (J. Clin. Psychopharmacol.)*, vol. 28, págs. 631-637, 2008). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es prometedor como fármaco profiláctico o terapéutico para la enfermedad depresiva resistente al tratamiento.

La migraña es una cefalea primaria crónica y paroxística. Aunque se desconoce el mecanismo de inicio, se considera que se desarrolla junto con anomalías del proceso del sistema nervioso central, anomalías del sistema vascular del nervio trigémino y similares. En el estudio fisiopatológico de la migraña, en particular el aura de la misma, un fenómeno de depresión de propagación cortical está atrayendo la atención. Se ha publicado que CP-101, 606 y Ro25-6981, que son antagonistas del receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, suprimen el número de apariciones y la

profundidad de la depresión de propagación cortical en un ensayo experimental de depresión de propagación cortical usando roedores (el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (J. Pharmacol. Exp. Ther.)*, vol. 321, págs. 564-572, 2007). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es prometedor como fármaco profiláctico o terapéutico para la migraña.

5 El dolor se clasifica en dolor agudo, cuyo dolor dura un período de tiempo comparativamente corto, y dolor crónico, que acompaña la retención o recurrencia durante 3 meses o más, la retención durante no menos de un mes después de la recuperación de una lesión tisular aguda o de una lesión no cicatrizada. Un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B se expresa altamente en el asta posterior de la médula espinal, que desempeña una función importante en la aceptación del dolor, y se sugiere que el control funcional del mismo permite controlar el dolor. De hecho, se ha publicado que una operación de modificación genética que provoca la disminución funcional de la subunidad NR2B eleva el umbral de sensación de dolor (*European Journal of Neuroscience (Eur. J. Neurosci.)*, vol. 32, págs. 798-810, 2010). Además, se ha publicado que el umbral de sensación de dolor aumenta debido al lfenproil como antagonista de un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B (*Pain*, vol. 153, págs. 1022-1029, 2012).
10 Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es prometedor como fármaco profiláctico o terapéutico para el dolor.

La demencia se refiere al deterioro crónico, general y generalmente irreversible de la cognición. Aunque la degradación de la calidad de vida de los pacientes debido al deterioro cognitivo es notable, también se considera que los síntomas periféricos de la demencia (síntoma psicológico o comportamiento anormal) son un factor que influye notablemente en la degradación de la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores de los mismos. No se ha establecido un método de intervención terapéutica eficaz para los síntomas periféricos de la demencia; sin embargo, se ha publicado que la administración de memantina, que es un antagonista de los receptores de NMDA, mejora parcialmente los síntomas periféricos de la demencia (*Annals of Pharmacotherapy (Ann. Pharmacother.)*, vol. 42, págs. 32-38, 2007).
20 Aunque el receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B está ampliamente distribuido en el cerebro, excepto en el cerebelo, se ha publicado que los síntomas periféricos de la demencia están relacionados con anomalías de la sustancia blanca de la región cerebral excepto el cerebelo (*Journal of the Neurological Sciences (J. Neurol. Sci.)*, vol. 337, págs. 162-166, 2014). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es prometedor como fármaco profiláctico o terapéutico para los síntomas periféricos de la demencia.

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo del sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas y similares, por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía oral o por vía parenteral a un paciente adulto, su dosis puede ser, por ejemplo, en general, aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferentemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal por dosis y más preferentemente de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Esta cantidad se administra deseablemente en una a 3 porciones diarias.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros principios activos (en lo sucesivo en el presente documento se abreviará el como fármaco concomitante).

40 Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen los siguientes. Inhibidor de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo), agente antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidor de la producción, secreción, acumulación, agregación y/o deposición de proteína amiloide β , inhibidor de la β secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)etil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa de las mismas, una sal de las mismas y un hidrato de las mismas, OM99-2 (documento WO01/00663)), inhibidor de la γ secretasa, inhibidor de la agregación de la proteína amiloide β (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Publicación nacional de la solicitud internacional de patente N.º 11-514333), PPI-558 (Publicación nacional de la solicitud internacional de patente N.º 2001-500852), SKF-74652 (*Biochem. J.* (1999), 340(1), 283-289)), vacuna de amiloide β , enzima degradadora de amiloide β y similares, potenciador de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), otro fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol), agente anticolinérgico (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidor de la COMT (por ejemplo, entacapona)], fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para el comportamiento anormal que acompaña al progreso de la demencia, deambulación y similares (por ejemplo, fármaco sedante, ansiolítico), inhibidor de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotor de la diferenciación/regeneración neuronal (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y una forma ópticamente activa, sal o hidrato de los mismos), antiinflamatorios no esteroideos (meloxicam,

tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), fármaco esteroideo (dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona, etc.), fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad (FARME), fármaco anti-citocina (por ejemplo, inhibidor del TNF, inhibidor de cinasa MAP), agente terapéutico para la incontinencia, micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil (citrato)), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), fármacos antiaritmicos (por ejemplo, mexiletina), hormona sexual o un derivado de la misma (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agente terapéutico para la osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, hidrato de alendronato de sodio, incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas de los receptores de calcio, fármaco terapéutico para el insomnio (por ejemplo, medicamento de benzodiacepinas, medicamento no benzodiacepínico, agonista de la melatonina, antagonistas de los receptores de orexina), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como el haloperidol y similares; agentes antipsicóticos atípicos tales como la clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol y similares; medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico o el receptor de glutamato de tipo conjugado con canales iónicos; inhibidor de la fosfodiesterasa), medicamento benzodiacepínico (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, 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.), 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_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, antagonista de 5-HT₃ (ciamemazina, etc.), inhibidor β no selectivo del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H₁ (clorhidrato de hidroxizina, etc.), antagonista de CRF, otros ansiolíticos (meprobamato, etc.), antagonista de la taquicinina (MK-869, saredutant etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de adrenalina β 3 (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 de NMDA, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor periférico de benzodiacepinas, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista de opioides, agonista de opioides, uridina, agonista del receptor del ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenzelina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, 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 dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia grave, 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 anomalías lipídicas, tales como fármacos hipocolesterolemiantes (serie de estatinas (pravastatina sódica, atorvastatina, 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.), fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, agente terapéutico para las complicaciones diabéticas, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, diurético, un agente quimioterápico, agente inmunoterápico, agente antitrombótico, agente antineoplásico, medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

Pueden usarse dos o más tipos de los fármacos concomites mencionados anteriormente en combinación a una relación adecuada.

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente, también puede usarse en combinación con productos biológicos (por ejemplo, medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, medicamento aptámero, preparación vacunal) o puede usarse en combinación con un método de terapia génica y similares, o también puede usarse en combinación con un tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos.

Los ejemplos de medicamento de anticuerpos y preparación vacunal incluyen la preparación vacunal contra la angiotensina II, la preparación vacunal contra CETP, anticuerpo contra CETP, anticuerpo contra TNF α y otras citocinas, preparación vacunal de amiloide β , vacuna para la diabetes de tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 de Peptor), anticuerpo contra el VIH y preparación vacunal contra el VIH, así como anticuerpos o preparaciones vacunales contra citocinas, enzimas del tipo renina-angiotensina y productos de las mismas, anticuerpos o preparaciones vacunales

5 contra enzimas o proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos sanguíneos, anticuerpos o vacunas relacionados con enzimas y proteínas que intervienen en la coagulación de la sangre o en el sistema de fibrinólisis, anticuerpos o preparaciones vacunales contra proteínas implicadas en el metabolismo del azúcar y la resistencia a la insulina y similares. Además, puede usarse en combinación con productos biológicos relacionados con factores de crecimiento tales como GH, IGF y similares.

10 Los ejemplos del método de terapia génica incluyen un método de tratamiento usando genes relacionados con citocinas, enzima de tipo renina-angiotensina y producto de la misma, proteína G, receptor conjugado con proteína G y enzima fosforiladora del mismo, un método de tratamiento usando un señuelo de ADN tal como el señuelo NFκB y similares, un método de tratamiento usando antisentido, un método de tratamiento usando un gen relacionado con una enzima o proteína implicada en el metabolismo de los lípidos de la sangre (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción y absorción de colesterol o triglicéridos o HDL-colesterol o fosfolípidos sanguíneos), un método de tratamiento usando un gen relacionado con una enzima o proteína implicada en la terapia de angiogénesis para la obstrucción vascular periférica y similares (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF, etc.), un método de tratamiento usando un gen relacionado con una proteína implicada en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, antisentido contra citocinas tales como TNF, etc., y similares.

20 Los ejemplos del método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos incluyen terapia electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación cerebral profunda, terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva, psicoterapia, incluyendo terapia cognitivo-conductual y similares.

25 El compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con diversos métodos de regeneración de órganos tales como regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática, revascularización y similares, terapia de trasplante celular utilizando células de médula ósea (células mononucleares derivadas de médula ósea, célula madre mielógena) u órgano artificial utilizando ingeniería tisular (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial, lámina de cardiomiocitos).

30 Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, puede conseguirse un efecto superior tal como

- (1) la dosis puede reducirse en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,
- (2) el fármaco que ha de combinarse con el compuesto de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con el estado de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),
- 35 (3) el período de tratamiento puede prolongarse seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los del compuesto de la presente invención,
- (4) puede diseñarse un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y un mecanismo diferentes a los del compuesto de la presente invención,
- 40 (5) puede conseguirse un efecto sinérgico usando conjuntamente el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante y similares.

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

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

55 El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está particularmente restringido y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración.

Los ejemplos del modo de administración incluyen los siguientes métodos:

- (1) administración de una única preparación obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de manera escalonada, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención 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.

La dosis del fármaco concomitante puede determinarse adecuadamente basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante puede determinarse adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el síntoma, la combinación y similares.

5 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación y, por lo general, de aproximadamente el 0,01 al 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 al 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5 al 20 % en peso, basándose en la preparación completa.

10 El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación y, por lo general, de aproximadamente el 0,01 al 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,1 al 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5 al 20 % en peso, basándose en la preparación completa.

15 El contenido de aditivos tales como un vehículo y similares en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación y, por lo general, de aproximadamente el 1 al 99,99 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 10 al 90 % en peso, basándose en la preparación completa.

20 Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado en preparaciones, el contenido de las mismas es similar al anterior.

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

25 Los materiales de partida y los reactivos utilizados en cada etapa en el siguiente método de producción, y los compuestos obtenidos, pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de la sal incluyen aquellos similares a las sales mencionadas anteriormente del compuesto representado por la fórmula (I) y similares.

30 Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada mediante un método conocido *per se*. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, puede convertirse en una forma libre o en otro tipo deseado de sal mediante un método conocido *per se*.

35 El compuesto obtenido en cada etapa también puede usarse para la siguiente reacción como una mezcla de reacción del mismo o después de obtener un producto en bruto del mismo. Como alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y/o purificarse de la mezcla de reacción mediante un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares de acuerdo con un método convencional.

40 Cuando los materiales de partida y los compuestos reactivos de cada etapa están disponibles en el mercado, los productos disponibles en el mercado pueden usarse tal como están.

En la reacción de cada etapa, aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que han de usarse, a menos que se especifique otra cosa, generalmente es de 1 min - 48 h, preferentemente de 10 min - 8 h.

45 En la reacción de cada etapa, aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que han de usarse, a menos que se especifique otra cosa, es generalmente de -78 °C a 300 °C, preferentemente de -78 °C a 150 °C.

50 En la reacción de cada etapa, aunque la presión varía dependiendo de los reactivos y disolventes que han de usarse, a menos que se especifique otra cosa, 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).

55 En la reacción de cada etapa, por ejemplo, en ocasiones se usan sintetizadores de microondas tales como un Iniciador fabricado por Biotage y similares. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que han de usarse, a menos que se especifique otra cosa, generalmente es temperatura ambiente - 300 °C, preferentemente 50 °C - 250 °C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que han de usarse, a menos que se especifique otra cosa, generalmente es de 1 min - 48 h, preferentemente de 1 min - 8 h.

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

65 En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique otra cosa, se realiza sin disolvente o mediante disolución

o suspensión en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen aquellos descritos en los Ejemplos y a continuación.

- 5 alcoholes: metanol, etanol, alcohol *terc*-butilico, 2-metoxietanol y similares;
 éteres: dietil éter, difenil éter, tetrahydrofurano, 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;
 10 nitrilos: acetonitrilo y similares;
 sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
 bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
 anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;
 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
 15 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;
 ésteres: acetato de etilo y similares;
 cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y agua.

20 Pueden usarse dos o más clases de los disolventes mencionados anteriormente mediante mezcla a una relación adecuada.

Cuando se usa una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan las bases que se muestran a continuación o aquellas que se describen en los Ejemplos.

- 25 bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio y similares;
 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;
 alcóxidos de metal: etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y similares;
 30 hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares; amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametil disilazida de litio y similares; y
 litios orgánicos: n-butil-litio y similares.

35 Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan los ácidos y catalizadores ácidos que se muestran a continuación o aquellos que se describen en los Ejemplos.

- 40 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; y
 ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-dietil éter, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

45 A menos que se especifique otra cosa, la reacción de cada etapa se realiza de acuerdo con un método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en *Jikken Kagaku Kouza* 5ª edición, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); *Shinikken Kagaku Kouza* (Cursos de química experimental), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); *Fine Organic Chemistry* rev. 2ª edición (L. F. Fieser, Th. Eicher, NANKODO); rev. *Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence* (Hideo Togo, Kodansha); *ORGANIC SYNTHESSES Collective Volumen 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 KK);
 50 *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (supervisor de la traducción Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc.), 1989 y similares, o los métodos que se describe en los Ejemplos.

55 En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se realiza por el método conocido *per se*, por ejemplo, los métodos descritos en "*Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.*" (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "*Protecting Groups 3rd Ed.*" (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 y similares, o los métodos que se describe en los Ejemplos.

60 Los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo del alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores de éter tales como metoximetil éter, bencil éter, *terc*-butildimetilsilil éter, tetrahidropirranil éter y similares; grupos protectores de éster de carboxilato tales como ésteres de acetato y similares; grupos protectores de éster de sulfonato tales como éster de metanosulfonato y similares; grupos protectores de éster de carbonato tales como *terc*-butilcarbonato y similares, y similares.

65 Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo del aldehído incluyen grupos protectores de acetal tales como dimetil acetal y similares; grupos protectores acetales cíclicos tales como 1,3-dioxano y similares, y similares.

- 5 Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de la cetona incluyen grupos protectores de cetil tales como dimetil cetil y similares; grupos protectores de cetil cíclicos tales como el 1,3-dioxano y similares; grupos protectores de oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores de hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona y similares, y similares.
- Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen grupos protectores de éster tales como éster metílico y similares; grupos protectores de amida tales como N,N-dimetilamida y similares, y similares.
- 10 Los ejemplos del grupo protector de tiol incluyen grupos protectores de éter tales como bencil tioéter y similares; grupos protectores de éster tales como éster de tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.
- Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino y un anillo heteroaromático tales como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores de carbamato tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores de amida tales como acetamida y similares; grupos protectores de alquilamina tales como N-trifenilmetilamina y similares, grupos protectores de sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.
- 15 El grupo protector puede eliminarse mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, un método que usa ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción y similares.
- 20 Cuando se realiza una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que ha de usarse incluyen hidruros de metal tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, 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 usa un método que usa un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador Lindlar y similares.
- 25 Cuando se realiza una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos de un oxidante que ha de usarse incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de *tert*-butilo 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 peryódicos 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 y piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.
- 30 Cuando se realiza una reacción de ciclación de radicales en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales que ha de usarse incluyen compuestos azoicos tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales hidrosolubles tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo y similares. Además, los ejemplos del agente de reacción radicalaria que ha de usarse incluyen tributil estano, tris(trimetilsilil) silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.
- 35 Cuando la reacción de Wittig se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que han de usarse incluyen alquilidenofosforanos y similares. Los alquilidenofosforanos pueden prepararse mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 40 Cuando la reacción de Horner-Emmons se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo que ha de usarse incluyen ésteres del ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.
- 45 Cuando se realiza la reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, los ejemplos del reactivo que ha de usarse incluyen una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido o una combinación de ácido de Lewis y agentes de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, alcohol, olefinas y similares). Como alternativa, también puede usarse un ácido orgánico y un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y también puede usarse anhídrido de ácido tal como anhídrido acético y similares, en lugar de cloruro de ácido.
- 50 Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se usan un agente nucleófilo (por ejemplo, aminas, imidazol y similares) y una base (por ejemplo, bases orgánicas y similares) como reactivos.
- 55 Cuando se realiza una reacción de adición nucleófila con carbanión, una reacción de adición en 1,4 nucleófila con carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleófila con carbanión en cada etapa, los ejemplos de la base que ha de usarse para desarrollar un carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos de metal,
- 60
- 65

bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

5 Cuando la reacción de Grignard se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de aril magnesio tales como bromuro de fenilo magnesio y similares; y haluros de alquilo magnesio tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard puede prepararse mediante un método conocido *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como disolvente.

10 Cuando se realiza la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se usan un compuesto de metileno activo mantenido entre dos grupos aceptores de electrones (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo y similares) y una base (por ejemplo, bases orgánicas, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas) como los reactivos.

15 Cuando se realiza la reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se usan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida y similares) como los reactivos.

20 Cuando se realiza una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación que ha de usarse incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsilil azida, azida de sodio y similares. Por ejemplo, cuando se azidan alcoholes, pueden emplearse un método usando difenilfosforil azida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsilil azida y el ácido de Lewis y similares.

25 Cuando se realiza una aminación reductora en cada etapa, los ejemplos el agente reductor que ha de usarse incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo que ha de usarse, además de para-formaldehído, incluyen aldehidos tales como acetaldehído y similares, cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de las aminas que han de usarse incluyen amoniaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares.

30 Cuando se realiza la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se usan ésteres de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina como los reactivos.

35 Cuando se realiza una realización de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de ureación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que ha de usarse incluyen formas de acilo halogenado tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como anhídrido de ácido, una forma de éster activo, una forma de éster de ácido sulfúrico y similares. Los ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) 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 éster 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; haloformatos 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; una combinación de los mismos y similares. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, pueden añadirse adicionalmente aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, a la reacción.

45 Cuando se realiza una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico que ha de usarse 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(difenilfosfina)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; un compuesto de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I) y similares; un compuesto de platino y similares. Puede añadirse adicionalmente una base a la reacción, y los ejemplos de dicha base incluyen bases inorgánicas y similares.

50 Cuando se realiza una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se usa de forma representativa pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación. Además de pentasulfuro de difósforo, también puede usarse un reactivo que tenga una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) y similares.

55 Cuando se realiza la reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, los ejemplos del agente de halogenación que ha de usarse incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, la reacción puede acelerarse añadiendo calor, luz, iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción.

60 Cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo se realiza en cada etapa, los ejemplos del agente

de halogenación que ha de usarse incluyen haluro de ácido de ácido hidrohálico y ácido inorgánico; específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo y similares para la cloración, y ácido bromhídrico al 48 % y similares para la bromación. Además, puede usarse un método de obtención de una forma de alquilo halogenado de alcohol mediante reacción con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y similares. Como alternativa, también puede usarse un método para sintetizar una forma de alquilo halogenado a través de una reacción de dos etapas que incluye la conversión del alcohol en éster del ácido sulfónico, y la reacción del mismo con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

5 Cuando se realiza la reacción de Arbuzov en cada etapa, los ejemplos del reactivo que ha de usarse incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, tri(isopropil)fosfito y similares.

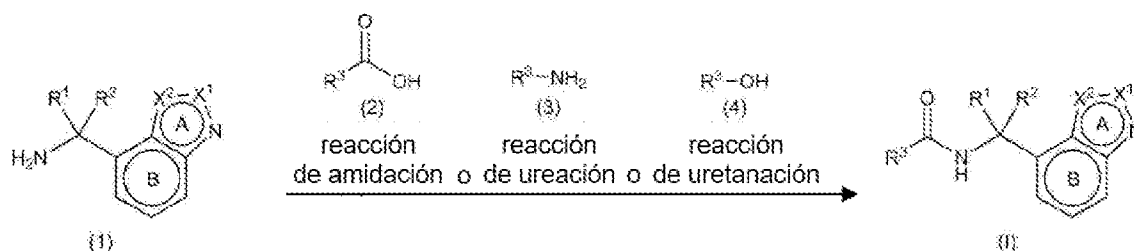
10 Cuando se realiza una reacción de esterificación con sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonilación que ha de usarse incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

20 Cuando se realiza una reacción de hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como reactivo. Además, cuando se realiza una reacción de hidrólisis ácida del éster *terc*-butílico, en ocasiones se añaden ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar reductoramente el catión *terc*-butilo producido.

25 Cuando se realiza una etapa de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante que ha de usarse incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, oxiclorigo de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

El compuesto (I) puede producirse a partir del compuesto (1) mediante la siguiente Etapa de producción A.

[Etapa de producción A]

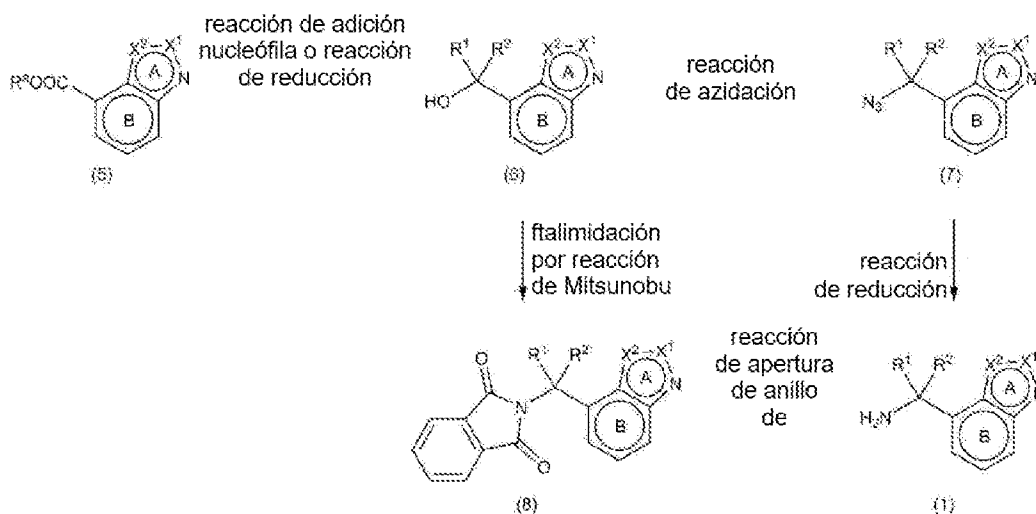


en donde el anillo A, el anillo B, X¹, X², R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

35 El compuesto (I) puede producirse mediante una reacción de amidación del compuesto (1) y el compuesto (2). Como el reactivo de amidación, puede mencionarse 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares. Además, el compuesto (I) puede producirse mediante una reacción de ureación del compuesto (1) y el compuesto (3). Como el reactivo de ureación, puede mencionarse 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol, trifosgeno y similares. Además, el compuesto (I) puede producirse mediante una reacción de uretanación del compuesto (1) y el compuesto (4). Como el reactivo de uretanación, puede mencionarse 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol, trifosgeno y similares.

40 El compuesto (1) puede producirse a partir del compuesto (5) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción B.

[Etapa de producción B]

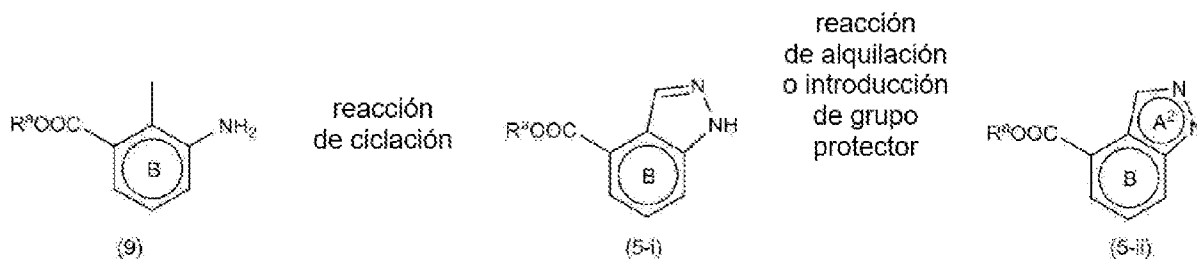


en donde R^a es un grupo alquilo C₁₋₆ y el anillo A, el anillo B, X¹, X², R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

- 5 El compuesto (6) puede producirse mediante una reacción de adición nucleófila del compuesto (5). Como el reactivo que ha de usarse, pueden mencionarse litios orgánicos, el reactivo de Grignard y similares. El compuesto (6) en donde R¹, R²=H puede producirse mediante una reacción de reducción del compuesto (5). Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse hidruro de litio y aluminio y similares. El compuesto (7) puede producirse mediante una reacción de azidación del compuesto (6). Como el reactivo de azidación, puede mencionarse difenilfosforil azida y similares. El
- 10 compuesto (1) puede producirse mediante una reacción de reducción del compuesto (7). Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse trifenilfosfina y similares. El compuesto (8) puede producirse mediante una reacción de Mitsunobu del compuesto (6) y ftalimida. Como el reactivo que ha de usarse para la reacción de Mitsunobu, puede mencionarse azodicarboxilato de dietilo, trifenilfosfina y similares. El compuesto (1) también puede producirse
- 15 mediante una reacción de apertura de anillo de la ftalimida del compuesto (8). Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse monohidrato de hidrazina y similares.

Entre los compuestos (5), el siguiente compuesto (5-i) y el compuesto (5-ii) pueden producirse a partir del compuesto (9) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción C.

20 [Etapa de producción C]



25 en donde R^a es un grupo alquilo C₁₋₆, el anillo A² es un anillo de pirazol que tiene un sustituyente y el anillo B es como se ha definido anteriormente.

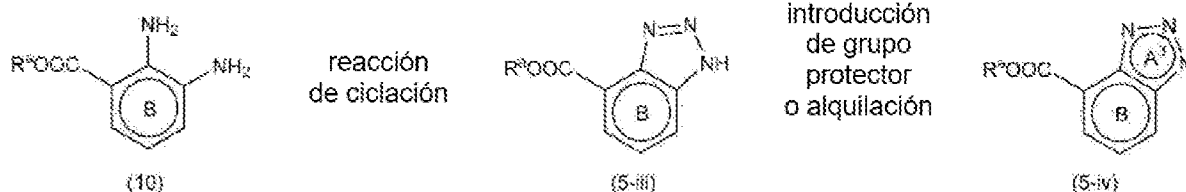
Como el "anillo de pirazol que tiene un sustituyente" representado por el anillo A², pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "el anillo de pirazol opcionalmente sustituido" para el anillo A (excluyendo el anillo de pirazol sin sustituir).

- 30 El compuesto (5-i) puede producirse mediante una reacción de ciclación del compuesto (9). Como el reactivo que ha de usarse para la reacción de ciclación, puede mencionarse nitrito de sodio y similares. El compuesto (5-ii) puede producirse mediante una reacción de alquilación o una reacción de introducción de un grupo protector del compuesto (5-i). Como el reactivo de alquilación, puede mencionarse haluro de alquilo y similares. Como el grupo protector, puede
- 35 mencionarse un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo y similares. Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse 3,4-dihidro-2H-pirano, dicarbonato de di-*tert*-butilo y similares.

Entre los compuestos (5), el siguiente compuesto (5-iii) y el compuesto (5-iv) pueden producirse a partir del compuesto (10) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción D.

40

[Etapa de producción D]



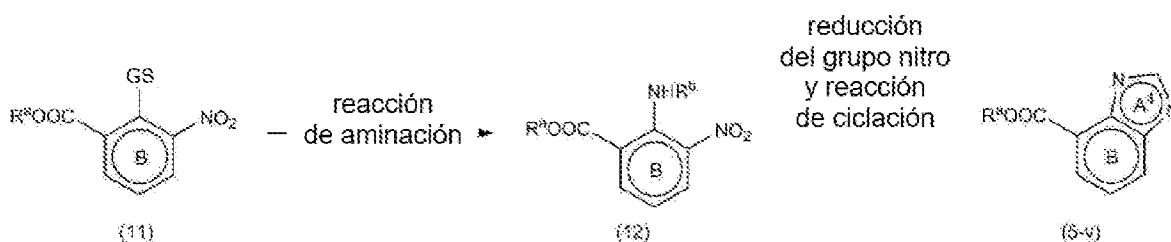
5 en donde R^a es un grupo alquilo C₁₋₆, el anillo A³ es un anillo de triazol que tiene un sustituyente y el anillo B es como se ha definido anteriormente.

10 Como el "anillo de triazol que tiene un sustituyente" representado por el anillo A³, pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "el anillo de triazol opcionalmente sustituido" para el anillo A (excluyendo el anillo de triazol sin sustituir).

15 El compuesto (5-iii) puede producirse mediante una reacción de ciclación del compuesto (10). Como el reactivo que ha de usarse para la reacción de ciclación, puede mencionarse nitrito de sodio y similares. El compuesto (5-iv) puede producirse mediante una reacción de alquilación o una reacción de introducción de un grupo protector del compuesto (5-iii). Como el reactivo de alquilación, puede mencionarse haluro de alquilo y similares. Como el grupo protector, puede mencionarse el grupo 2-tetrahidropiraniilo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo y similares. Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse 3,4-dihidro-2H-pirano, dicarbonato de di-*tert*-butilo y similares.

20 Entre los compuestos (5), el siguiente compuesto (5-v) puede producirse a partir del compuesto (11) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción E.

[Etapa de producción E]



25 en donde R^a es un grupo alquilo C₁₋₆, NHR^b es un grupo amino opcionalmente sustituido, el anillo A⁴ es un anillo de imidazol opcionalmente sustituido, el anillo B es como se ha definido anteriormente y GS es un "grupo saliente".

30 Los ejemplos del "grupo saliente" para GS incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.), un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo) y un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido [por ejemplo, grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄ que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y grupo nitro; los ejemplos específicos incluyen bencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, naftilsulfonilo].

35 Como el "anillo de imidazol opcionalmente sustituido" representado por el anillo A⁴, pueden mencionarse aquellos ejemplificados como "anillo de imidazol opcionalmente sustituido" para el anillo A.

40 El compuesto (12) puede producirse mediante una reacción de aminación del compuesto (11). Como el reactivo de aminación, puede mencionarse alquilamina y similares. El compuesto (5-v) puede producirse por reducción de un grupo nitro y una posterior reacción de ciclación del compuesto (12). Como el reactivo que ha de usarse para la reducción del grupo nitro, puede mencionarse cinc, hierro y similares. Como el reactivo que ha de usarse para la reacción de ciclación, puede mencionarse ácido fórmico, ácido acético y similares.

45 En el compuesto (I) obtenido de este modo, un grupo funcional intramolecular también puede convertirse en un grupo funcional objeto mediante la combinación de reacciones químicas conocidas *per se*. Los 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.

50 El compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante medios conocidos, tales como extracción por disolvente, cambio del pH de la solución, transferencia de fase,

cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

5 Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, éstos también se incluyen en el compuesto (I) y pueden obtenerse como un único producto de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando un compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también se incluye en el compuesto (I).

El isómero óptico puede producirse de acuerdo con un método conocido *per se*.

10 El compuesto (I) puede ser un cristal.

Un cristal del compuesto (I) (en lo sucesivo en el presente documento, en ocasiones, se abreviará como el cristal de la presente invención) puede producirse por cristalización, aplicando un método de cristalización conocido *per se*.

15 El cristal de la presente invención es superior en las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y las propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), eficacia), y se espera que sea útil como medicamento.

[Ejemplos]

20 La presente invención se explica en detalle a continuación por referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación, que han de interpretarse como limitantes, y la invención puede modificarse dentro del ámbito de la presente invención.

25 En los siguientes ejemplos, por "temperatura ambiente" se entiende generalmente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa. % significa % en peso, a menos que se especifique otra cosa.

30 A menos que se indique otra cosa, la elución en cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó con observación mediante CCF (Cromatografía en capa fina). Para la observación por CCF, se usó 60F₂₅₄ fabricada por Merck como placa de CCF, y el disolvente utilizado como disolvente de elución para la cromatografía en columna se usó como disolvente de revelado. Para la detección, por otra parte, se adoptó un detector de UV. En la cromatografía en columna sobre gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano, Diol significa el uso de gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la HPLC preparatoria (cromatografía de líquidos de alto rendimiento), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación indicada para los disolventes de elución es, a menos que se especifique otra cosa, una relación de mezcla en volumen.

35 La RMN de ¹H se midió mediante RMN de transformada de Fourier. Para el análisis de RMN de ¹H, se usaron el software ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos muy suaves para protones de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares no se describen en ocasiones.

40 La EM se midió mediante CL/EM. Como método de ionización, se usó el método IEN o el método APCI. Los datos indican aquellos encontrados. Generalmente, se observan picos de iones moleculares; sin embargo, pueden observarse como un ion de fragmento. En el caso de una sal, generalmente, se observa un pico de iones moleculares o un pico de iones fragmento de una forma libre.

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

50 El valor analítico elemental (Anal.) muestra el valor calculado (Calc.) y el valor observado (Encontrado).

El pico en la difracción de rayos X de polvo en los Ejemplos significa un pico medido mediante Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón) a temperatura ambiente usando radiación Cu K α como fuente de radiación. Las condiciones de medición fueron las siguientes.

55 Presión eléctrica/Corriente eléctrica: 40 kV/50 mA
Velocidad de barrido: 6 grados/min
Intervalo de exploración de 2 Theta: 2-35 grados

La cristalinidad por difracción de rayos X de polvo en los Ejemplos se calculó mediante el método de Hermans.

60 En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

65 pf: punto de fusión
EM: espectro de masas
M: concentración molar
N: normalidad

- CDCl₃: deuterocloroformo
 DMSO-d₆: sulfóxido de deuterodimetilo
 RMN de ¹H: resonancia magnética nuclear de protón
 CL/EM: cromatografía de líquidos-espectrómetro de masas
 5 IEN: ionización por electronebulización
 APCI: ionización química a presión atmosférica
 DPPA: difenilfosforil azida
 TFA: ácido trifluoroacético
 DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina
 10 DMA: N,N-dimetilacetamida
 DMF: N,N-dimetilformamida
 HOBt: 1H-benzotriazol-1-ol
 HOBt • H₂O: monohidrato de 1H-benzotriazol-1-ol
 THF: tetrahidrofurano
 15 WSC • HCl: Clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida
 DBU: 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]jzepina

Ejemplo 1

- 20 N-((2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A) 3-amino-6-bromo-2-metilbenzoato de metilo

- 25 A una mezcla de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (10 g), ácido acético (100 ml) y metanol (200 ml) se le añadió bromo (10 g) a 0 °C. A la mezcla se le añadió solución acuosa 1 M de tiosulfato de sodio a 0 °C y la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,3 g).

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,09 (3H, s), 3,70 (2H, s a), 3,94 (3H, s), 6,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz).

B) 5-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

- 35 A una mezcla de 3-amino-6-bromo-2-metilbenzoato de metilo (7,2 g) y ácido acético (150 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (2,2 g) en agua (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (4,9 g).

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (3H, s), 7,58-7,66 (1H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 0,9 Hz), 13,56 (1H, s a).

C) 5-bromo-2-metil-2H-indazol-4-carboxilato de metilo

- 45 A una mezcla de 5-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (2,0 g) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,5 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1,6 g).

- 50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,95 (3H, s), 4,20 (3H, s), 7,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 9,1, 0,9 Hz), 8,52 (1H, s).

- 55 D) 2,5-dimetil-2H-indazol-4-carboxilato de metilo

- 60 Una mezcla de 5-bromo-2-metil-2H-indazol-4-carboxilato de metilo (1,4 g), trimetilboroxina (2,0 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,38 g), fosfato de tripotasio • 7 hidrato (2,2 g) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de gas argón durante 5 h. A la mezcla resultante se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).
EM: [M+H]⁺ 205,0.

- 65 E) (2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (0,37 g) y THF (15 ml) se le añadió una solución de 2,5-dimetil-2H-indazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g) en THF (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua helada y se extrajo con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,61 g).

EM: [M+H]⁺ 177,1.

F) 4-(azidometil)-2,5-dimetil-2H-indazol

A una mezcla de (2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metanol (0,60 g), DBU (0,78 g) y DMF (15 ml) se le añadió DPPA (1,4 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,68 g).

EM: [M+H]⁺ 202,1.

G) clorhidrato de 1-(2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metanamina

Una mezcla de 4-(azidometil)-2,5-dimetil-2H-indazol (680 mg), paladio al 10 %-carbono (720 mg) y metanol (10 ml) se agitó a presión normal en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y acetato de etilo (5 ml) se le añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno y acetato de etilo (2,5 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (710 mg). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,43 (3H, s), 4,17 (3H, s), 4,20-4,26 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 8,51 (1H, s).

H) N-((2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (100 mg) y DMF (5 ml) se le añadió HOBt • H₂O (89 mg), WSC • HCl (110 mg), clorhidrato de 1-(2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metanamina (110 mg) y trietilamina (150 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (65 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,43 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,39-7,47 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,93 (1H, t, J = 4,9 Hz).

Ejemplo 2

N-((5-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A) 4-metil-5-bromo-1H-indazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

A una mezcla de 5-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (1,9 g), trietilamina (0,88 g), DMAP (0,089 g) y THF (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,7 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,73 (9H, s), 4,06 (3H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 0,8 Hz).

B) 4-metil-5-metil-1H-indazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

Una mezcla de 4-metil-5-bromo-1H-indazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1,0 g), trimetilboroxina (1,1 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,21 g), fosfato de tripotasio • 7 hidrato (1,2 g) y 1,2-dimetoxietano (15 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de gas argón durante 5 h. A la mezcla resultante se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,66 g).

EM: [M+H-Boc]⁺ 191,1.

C) (5-metil-1H-indazol-4-il)metanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (130 mg) y THF (5 ml) se le añadió una solución de 4-metil-5-metil-1H-indazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (650 mg) en THF (seco) (5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió agua helada, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

EM: $[M+H]^+$ 163,1.

5 D) 4-(azidometil)-5-metil-1H-indazol

A una mezcla de (5-metil-1H-indazol-4-il)metanol (120 mg), DBU (170 mg) y DMF (3 ml) se le añadió DPPA (310 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

EM: $[M+H]^+$ 188,1.

15 E) N-((5-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

Una mezcla de 4-(azidometil)-5-metil-1H-indazol (60 mg), paladio al 10 %-carbono (34 mg) y metanol (2 ml) se agitó a presión normal en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(5-metil-1H-indazol-4-il)metanamina (50 mg). La 1-(5-metil-1H-indazol-4-il)metanamina obtenida (47 mg) se añadió a una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (60 mg), HOBT • H₂O (54 mg), WSC • HCl (67 mg) y DMF (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (35 mg).

25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,46 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s), 9,04 (1H, t, J = 5,4 Hz), 12,92 (1H, s).

Ejemplo 3

30 N-((5-metil-1H-benzimidazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A) ácido 2-acetamido-6-metilbenzoico

35 A una mezcla de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (10 g), hidróxido de sodio (3,3 g) y agua (200 ml) se le añadió anhídrido acético (8,4 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N a 0 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (11 g). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00 (3H, s), 2,33 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,60 (1H, s a), 13,13 (1H, s a).

40 B) 2-acetamido-6-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de ácido 2-acetamido-6-metilbenzoico (11 g), carbonato de potasio (9,4 g) y DMF (150 ml) se le añadió yodometano (9,7 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (9,6 g).

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,77 (3H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 9,62 (1H, s a).

50 C) 6-acetamido-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo

A una mezcla de 2-acetamido-6-metilbenzoato de metilo (7,0 g) y ácido acético (75 ml) se le añadió bromo (11 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,8 g).

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,99 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,81 (3H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,63 (1H, s a).

60 D) 2-acetamido-5-bromo-6-metil-3-nitrobenzoato de metilo

A una mezcla de 6-acetamido-3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g) y TFA (50 ml) se le añadió ácido nítrico (2,2 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,97 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,88 (3H, s), 8,32 (1H, s), 10,15 (1H, s).

5 E) 2-amino-5-bromo-6-metil-3-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-acetamido-5-bromo-6-metil-3-nitrobenzoato de metilo (3,0 g), ácido clorhídrico 12 N (15 ml) y etanol (100 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (2,4 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,32 (2H, s), 8,27 (1H, s).

F) 2,3-diamino-6-metilbenzoato de metilo

15 Una mezcla de 2-amino-5-bromo-6-metil-3-nitrobenzoato de metilo (500 mg), trietilamina (260 mg), paladio al 10 %-carbono (180 mg) y metanol (10 ml) se agitó a presión normal en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se dividió con acetato de etilo-agua, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (300 mg).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (3H, s), 3,22 (2H, s a), 3,90 (3H, s), 4,96 (2H, s a), 6,47 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz).

G) 5-metil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

25 Una mezcla de 2,3-diamino-6-metilbenzoato de metilo (1,7 g) y ácido fórmico (18 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (690 mg).

30 EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191,0.

H) (5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metanol

35 A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (110 mg) y THF (3,8 ml) se le añadió una solución de 5-metil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (0,29 g) en THF (3,8 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua helada, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

40 EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 163,1.

I) 4-(azidometil)-5-metil-1H-bencimidazol

45 A una mezcla de (5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metanol (0,15 g), DBU (0,21 g) y DMF (3 ml) se le añadió DPPA (0,38 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

50 EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,1.

J) 1-(5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metanamina

55 Una mezcla de 4-(azidometil)-5-metil-1H-bencimidazol (30 mg), paladio al 10 %-carbono (17 mg) y metanol (1,6 ml) se agitó a presión normal en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,80-7,76 (2H, m), 7,96 (1H, s).

K) N-((5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

60 A una mezcla de ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (100 mg) y DMF (5 ml) se le añadió HOBt • H_2O (89 mg), WSC • HCl (110 mg) y 1-(5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metanamina (78 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (67 mg).

65 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (3H, s), 4,81 (2H, s a), 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,37-7,50 (3H, m), 7,99 (2H,

d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s), 9,05 (1H, s a), 12,33 (1H, s a).

Ejemplo 4

5 N-((5-yodo-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A) 3-amino-6-yodo-2-metilbenzoato de metilo

10 A una mezcla de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (14 g) y DMF (250 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (20 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (22 g).

15 EM: [M+H]⁺ 291,9.

B) 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

20 A una mezcla de 3-amino-6-yodo-2-metilbenzoato de metilo (22 g) y ácido acético (200 ml) se le añadió una solución acuosa (60 ml) de nitrito de sodio (7,8 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y THF (50 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico • monohidrato (3,6 g) y 3,4-dihidro-2H-pirano (12 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (17 g). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40-2,44 (6H, m), 3,65-3,93 (2H, m), 3,98 (3H, s), 5,91 (1H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,7, 0,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, s).

30

C) ácido 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxílico

35 A una mezcla de 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (3,8 g) y metanol (10 ml) se le añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g).

40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-2,46 (6H, m), 3,64-3,96 (2H, m), 5,77-5,98 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 0,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,14 (1H, s).

D) (5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metanol

45 A una mezcla de ácido 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxílico (2,6 g) y THF (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,1 g) y DMF (30 ul) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró. A una mezcla del residuo obtenido, THF (20 ml) y DMF (3 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,53 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C, 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (760 mg).

50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,62 (2H, m), 1,64-1,86 (1H, m), 1,88-2,10 (2H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 3,63-3,79 (1H, m), 3,82-3,91 (1H, m), 4,81 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,83 (1H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,33 (1H, s).

55

E) 2-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

60 A una mezcla de (5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metanol (200 mg) y THF (4 ml) se le añadieron 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (170 mg), tributilfosfina (150 mg) y 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (90 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (170 mg).

65 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45-2,40 (6H, m), 3,55-3,98 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,84 (1H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,72-8,00 (6H, m).

F) N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de 2-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (930 mg) y etanol (6 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMA (8 ml) se le añadieron cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo (640 mg) y trietilamina (390 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (540 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,61 (2H, m) 1,64-1,85 (1H, m) 1,96-2,08 (2H, m) 2,17-2,44 (1H, m) 3,62-3,79 (1H, m) 3,80-3,92 (1H, m) 4,83 (2H, d, J = 5,3 Hz) 5,84 (1H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz) 7,36-7,58 (3H, m) 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,92-8,08 (2H, m) 8,24 (1H, s) 9,14 (1H, t, J = 5,1 Hz).

G) N-((5-yodo-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (50 mg), etanol (1 ml) y THF (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,84 (2H, d, J = 5,3 Hz) 7,29 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,46 (2H, d, J = 7,9 Hz) 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,90-8,03 (2H, m) 8,18 (1H, d, J = 1,1 Hz) 9,14 (1H, t, J = 5,3 Hz) 13,23 (1H, s. a.).

Ejemplo 5

4-(trifluorometoxi)-N-((5-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il)metil)benzamida

A una mezcla de N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (150 mg) y DMF (2 ml) se le añadió (trifluorometil)cobre - 1,10-fenantrolina (170 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C, 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar N-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (19 mg). A una mezcla de la N-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida obtenida (19 mg), THF (1 ml) y etanol (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (7 ul) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,96 (2H, d, J = 5,3 Hz) 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,65 (2H, s) 7,98 (2H, d, J = 8,7 Hz) 8,35 (1H, s) 9,17 (1H, t, J = 4,9 Hz) 13,47 (1H, s a.).

Ejemplo 6

N-((5-metoxi-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A) N-((5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (200 mg) y metanol (0,5 ml) se le añadieron yoduro de cobre (7,0 mg), 1,10-fenantrolina (13 mg) y carbonato de cesio (180 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (110 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,60 (2H, m) 1,65-1,81 (1H, m) 1,89-2,15 (2H, m) 2,23-2,48 (1H, m) 3,62-3,77 (1H, m) 3,82-3,94 (4H, m) 4,77 (2H, d, J = 5,7 Hz) 5,70-5,82 (1H, m) 7,29 (1H, d, J = 9,1 Hz) 7,44 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,62 (1H, d, J = 9,1 Hz) 7,93-8,03 (2H, m) 8,09 (1H, s) 9,01 (1H, t, J = 5,5 Hz).

B) N-((5-metoxi-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de N-((5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (110 mg), THF (1 ml) y etanol (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (500 ul) a temperatura ambiente, y la mezcla

se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (46 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (3H, s) 4,78 (2H, d, J = 5,3 Hz) 7,23 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,44 (3H, d, J = 9,1 Hz) 7,94-8,02 (2H, m) 8,03-8,06 (1H, m) 8,99 (1H, t, J = 5,3 Hz) 12,91 (1H, s).

Ejemplo 7

N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometoxi)benzamida A) N-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

Una mezcla de N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (64 mg), paladio al 10 %-carbono (12 mg) y etanol (3 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (23 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 (2H, d, J = 4,2 Hz) 1,77 (1H, d, J = 7,6 Hz) 1,89-2,25 (2H, m) 2,43 (1H, s a) 3,64-3,81 (1H, m) 3,83-3,97 (1H, m) 4,79 (2H, d, J = 5,7 Hz) 5,84 (1H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz) 7,10 (1H, d, J = 6,4 Hz) 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 7,0 Hz) 7,44-7,54 (2H, m) 7,58-7,80 (1H, m) 7,93-8,10 (2H, m) 8,24 (1H, s) 9,25 (1H, t, J = 5,9 Hz).

B) N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de N-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (23 mg), THF (0,5 ml) y etanol (0,5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (250 ul) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,80 (2H, d, J = 5,7 Hz) 7,03 (1H, d, J = 6,8 Hz) 7,29 (1H, dd, J = 8,3, 6,8 Hz) 7,40-7,55 (3H, m) 7,91-8,09 (2H, m) 8,19 (1H, s) 9,23 (1H, t, J = 5,9 Hz) 13,09 (1H, s a).

Ejemplo 8

3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida

A) 6-fluoro-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (21 g), carbonato de potasio (20 g), solución de THF en metilamina 2 M (53 ml) y THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (22 g).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83-2,88 (3H, m), 3,90 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 9,5, 8,7 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 9,5, 6,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 3,4 Hz).

B) 6-metoxi-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 6-fluoro-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (22 g), solución de metóxido de sodio al 28 % (22 g) y metanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (21 g).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 4,9 Hz).

C) 6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-metoxi-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (20 g), cinc (27 g) y ácido fórmico (400 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (7,0 g). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,65 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,11 (1H, s).

D) 7-(azidometil)-6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,8 g) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de 6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (7,0 g) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (100 ml) se le añadió DPPA (13 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g).

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,80 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,05 (1H, s).

E) diclorhidrato de 1-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina

15 Una mezcla de 7-(azidometil)-6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol (2,8 g), trifetilfosfina (4,0 g), THF (25 ml) y agua (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno y acetato de etilo (9,5 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,8 g).

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,95 (3H, s), 4,25 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,50-7,68 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,38 (3H, s a), 9,12 (1H, s a).

F) 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida

25 A una mezcla de diclorhidrato de 1-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (2,0 g) y DMF (25 ml) se le añadió HOBt (1,3 g), WSC • HCl (2,2 g), ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzoico (1,6 g) y trietilamina (3,8 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en acetato de etilo/etanol para proporcionar el compuesto del título (2,3 g).

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (3H, s), 3,94-4,01 (6H, m), 4,81 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,64-7,77 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,69 (1H, t, J = 4,0 Hz).

Ejemplo 16

N-((5-etil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida

35 A) 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (7,5 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (6,0 g), 4-(di-*tert*-butilfosfino)-N,N-dimetilanilina-dicloropaladio (1,3 g), carbonato de potasio (6,7 g), 1,2-dimetoxietano (36 ml) y agua (3,6 ml) se sometió a microondas a 110 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,4 g).

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-2,46 (6H, m), 3,70-3,92 (2H, m), 3,95-3,96 (3H, m), 5,34-5,44 (1H, m), 5,72-6,06 (2H, m), 7,32-7,49 (1H, m), 7,73-7,85 (1H, m), 7,92-8,03 (1H, m), 8,18-8,28 (1H, m).

B) 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol-4-il)metanol

50 A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (0,38 g) y THF (30 ml) se le añadió una solución de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (2,4 g) en THF (seco) (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (540 mg).

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49-2,14 (6H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,82-3,99 (1H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,20-5,34 (2H, m), 5,63-5,93 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 17,6, 11,2 Hz), 7,53-7,70 (2H, m), 8,26 (1H, s).

C) 4-(azidometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol

60 A una mezcla de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol-4-il)metanol (540 mg), DBU (480 mg) y tolueno (10 ml) se le añadió DPPA (860 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (570 mg).

65 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47-1,86 (3H, m), 1,91-2,11 (2H, m), 2,29-2,46 (1H, m), 3,67-3,82 (1H, m), 3,83-3,96 (1H, m), 4,89 (2H, s), 5,28-5,44 (1H, m), 5,75-5,93 (2H, m), 7,08-7,24 (1H, m), 7,74 (2H, s), 8,37 (1H, s).

D) N-((5-etil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida

Una mezcla de 4-(azidometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-vinil-1H-indazol (570 mg), paladio al 10 %-carbono (210 mg) y etanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). A una mezcla del residuo obtenido y DMA (5,00 ml) se le añadieron HOBT • H₂O (370 mg), WSC • HCl (540 mg), ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzoico (450 mg) y trietilamina (610 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C, 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y metanol (3,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,81 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,98 (3H, t, J = 1,1 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,59-7,76 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,83-9,09 (1H, m).

Ejemplo 17

N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida

A una mezcla de 2-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (65 mg) y etanol (1 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (6,7 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (27 mg), WSC • HCl (26 mg), HOBT • H₂O (20 mg) y ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzoico (25 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C, 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar 3,5-difluoro-N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida (30 mg). Una mezcla de la 3,5-difluoro-N-((5-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida obtenida (30 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,1 mg), ácido ciclopropilborónico (9,8 mg), fosfato de tripotasio • 7 hidrato (24 mg), tolueno (2 ml) y agua (0,5 ml) se sometió a microondas a 100 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, metanol (1 ml) y THF (1,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico 2 N (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (con TFA al 0,1 %)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,00 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,65-0,80 (2H, m), 0,97-1,13 (2H, m), 2,01-2,22 (1H, m), 4,04 (3H, t, J = 1,5 Hz), 5,14 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,18 (1H, s a), 7,14 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,42 (3H, m), 8,14 (1H, s), 10,15 (1H, s a).

Ejemplo 20

N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida

A) 6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (600 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (180 mg), ácido ciclopropilborónico (340 mg), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (98 mg), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2,7 ml) y tolueno (10 ml) se sometió a microondas a 100 °C durante 5 h. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se dividió con acetato de etilo-agua, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (380 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,19 (1H, dc, J = 5,6, 2,8 Hz), 0,65-0,75 (2H, m), 0,89-1,01 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, s).

B) (6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanol

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (110 mg) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de 6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (450 mg) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

EM: [M+H]⁺ 203,0.

C) 7-(azidometil)-6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol

A una mezcla de (6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanol (150 mg), DBU (170 mg) y DMF (3 ml) se le añadió DPPA (300 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,66-0,73 (2H, m), 0,98-1,07 (2H, m), 2,19 (1H, tt, J = 8,4, 5,4 Hz), 4,04 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, s).

D) diclorhidrato de 1-(6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina

Una mezcla de 7-(azidometil)-6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol (110 mg), trifenilfosfina (150 mg), THF (5 ml) y agua (1,000 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno y acetato de etilo (0,36 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (130 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,71-0,81 (2H, m), 1,05-1,14 (2H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 4,34 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,84 (3H, s a), 9,44 (1H, s).

E) N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida

Una mezcla de ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (45 mg), trietilamina (110 mg), WSC • HCl (63 mg), HOBt (36 mg), diclorhidrato de 1-(6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (60 mg) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,63-0,71 (2H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 2,11 (1H, tt, J = 8,4, 5,4 Hz), 3,98 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,06 (2H, d, J = 4,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07-8,17 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,79 (1H, t, J = 4,0 Hz).

Ejemplo 117

N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida

A una mezcla de diclorhidrato de 1-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (150 mg) y DMF (3 ml) se le añadió HOBt (92 mg), WSC • HCl (163 mg), ácido 4-(trifluorometil)benzoico (130 mg) y trietilamina (290 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,85 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,85 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,99-8,11 (3H, m), 8,88 (1H, t, J = 4,2 Hz).

Ejemplo 134

6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida

A) 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (3,2 g) en metanol (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (2,7 g).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (3H, s), 7,67 (1H, dd, J = 11,1, 2,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,53-12,81 (1H, m).

B) 6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinato de metilo

A una solución de 5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (5,0 g) en acetonitrilo (450 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 3,2 g) en varias porciones a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente

durante 30 min, se añadió gota a gota ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (5,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel

5 de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,8 g).
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,89 (3H, s), 7,56-8,07 (1H, m), 8,34 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 1,9 Hz).

10 C) ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotínico

A una mezcla de 6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinato de metilo (4,8 g) y etanol (110 ml) se le añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (43 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1N (45 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (3,6 g). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55-8,06 (1H, m), 8,27 (1H, dd, J = 10,0, 1,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,7 Hz), 13,68 (1H, s a).

D) 6-cloro-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo

A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (30 g) y THF (500 ml) se le añadió carbonato de potasio (25 g) y solución 2 M de THF de metilamina (63 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se dividió con acetato de etilo-agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en hexano para proporcionar el compuesto del título (29 g).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,87 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3,91 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,25-8,40 (1H, m).

E) 6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g), hierro (9,1 g) y ácido fórmico (80 ml) se agitó a 100 °C durante 2 días. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,72 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,32 (1H, s).

F) 1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (3,8 g), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina paladio(II) cloruro de fenetilamina (solvato de MTBE 1:1) (1,4 g), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (1,6 g), carbonato de cesio (17 g), trimetilboroxina (13 g), agua (17 ml) y tolueno (68 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 105 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,17 (1H, s).

50 G) (1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metanol

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (160 mg) en THF (14 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (0,58 g) en TH (14 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (270 mg).

55 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,46 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,82 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,02 (1H, s).

60 H) 7-(azidometil)-1,6-dimetil-1H-bencimidazol

A una mezcla de (1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metanol (0,27 g), DBU (0,35 g) y DMF (8,5 ml) se le añadió DPPA (0,63 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (280 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,49 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,89 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, s).

I) diclorhidrato de 1-(1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina

- 5 Una mezcla de 7-(azidometil)-1,6-dimetil-1H-bencimidazol (0,28 g), trifenilfosfina (0,44 g), THF (5,8 ml) y agua (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4,0 M (1,0 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (320 mg).
- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,61 (3H, s), 4,32 (3H, s), 4,41-4,61 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,74 (3H, s a), 9,40 (1H, s).

J) 6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida

- 15 A una mezcla de diclorhidrato de 1-(1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (60 mg) y DMF (2,0 ml) se le añadió HOBt • H_2O (44 mg), WSC • HCl (65 mg), ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotínico (60 mg) y trietilamina (120 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (38 mg).
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,87 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, t, J = 71,7 Hz), 8,07 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 11,0, 1,9 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,90 (1H, s a).

25 Ejemplo 139

N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida

- 30 A una mezcla de diclorhidrato de 1-(6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (30 mg) y DMF (2 ml) se le añadió HOBt (18 mg), WSC • HCl (33 mg), 5-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxílico (27 mg) y trietilamina (58 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,4 mg).
- 35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,84 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,80 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 1,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,65 (1H, t, J = 4,0 Hz).

Ejemplo 143

6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida

- 40 A) 1-metil-6-vinil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo
- Una mezcla de 6-cloro-1-metil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (3,9 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2,9 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (6,7 g), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (1,6 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,1 g) y tolueno (72 ml) se sometió a microondas a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,7 g).
- 50 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,71 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,30-5,42 (1H, m), 5,72-5,95 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 17,4, 11,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (1H, s).

B) 7-(azidometil)-6-etil-1-metil-1H-bencimidazol

- 55 Una mezcla de 1-metil-6-vinil-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (3,7 g), paladio al 10 %-carbono (3,7 g) y etanol (160 ml) se agitó en atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Una solución del residuo obtenido en THF (60 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (979 mg) en THF (60 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, DBU (3,9 g) y tolueno (100 ml) se le añadió DPPA (7,1 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,3 g).
- 65 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,28 (3H, m), 2,83 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,04 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,13 (1H, d,

J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,09 (1H, s).

C) diclorhidrato de 1-(6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina

5 Una mezcla de 7-(azidometil)-6-etil-1-metil-1H-bencimidazol (1,1 g), trifenilfosfina (1,5 g), THF (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución de acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 4,0 M (3,8 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,94 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,33 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,46-9,12 (3H, m), 9,46 (1H, s).

D) 6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida

15 A una mezcla de diclorhidrato de 1-(6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (55 mg) y DMA (1 ml) se le añadió HOBT • H₂O (39 mg), WSC • HCl (48 mg), 6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotínico (48 mg) y trietilamina (110 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (42 mg).

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,02 (3H, s), 4,88 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-8,02 (2H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 8,35 (1H, dd, J = 10,8, 2,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,90-9,05 (1H, m).

Ejemplo 152

25 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida

A una mezcla de diclorhidrato de 1-(1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metanamina (60 mg) y DMF (2,0 ml) se le añadió HOBT • H₂O (44 mg), WSC • HCl (65 mg), 4-(trifluorometoxi)benzoico (60 mg) y trietilamina (120 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,86 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,46 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,95-8,03 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,82 (1H, t, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 193

35

5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida

A) 6-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

40 A una mezcla de 2,6dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (2,5 g), trietilamina (2,1 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió 4-metoxibencilamina (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 15 min, y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 h. A la mezcla se le añadió agua, el THF se evaporó a presión reducida y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g).

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,27 (2H, d, J = 4,7 Hz), 6,93 (3H, t, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,08-8,20 (2H, m).

B) 2-amino-6-cloro-3-nitrobenzoato de metilo

50

Una mezcla de 6-cloro-2-((4-metoxibencil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo (2,5 g) y TFA (12 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47 (2H, s), 8,12 (1H, d, J = 9,2 Hz).

C) 2,3-diamino-6-clorobenzoato de metilo

60

A una mezcla de 2-amino-6-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (4,5 g), acetona (200 ml) y agua (20 ml) se le añadieron cinc (13 g) y cloruro de amonio (16 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g).

65

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,82 (3H, s), 4,87 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,47 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

D) 5-cloro-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo

5 A una mezcla de 2,3-diamino-6-clorobenzoato de metilo (3,1 g) y ácido acético (28 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (1,6 g) en agua (7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,2 g).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,00 (3H, s), 7,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,23-8,30 (1H, m).

15 E) 5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 6-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo

20 A una solución de 5-cloro-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (2,1 g) en diclorometano (40 ml) se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (4,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico • monohidrato (0,17 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-4,70 (11H, s), 6,24 (1H, dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

F) 5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo

30 A una mezcla de 5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 6-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo (1,5 g), dioxano (9 ml) y DMF (3 ml) se le añadieron trimetilboroxina (2,2 ml), fosfato de potasio (2,2 g), triciclofosfina (140 mg) y acetato de paladio (57 mg), y la mezcla se desaireó durante 15 min y se agitó a 120 °C durante 16 h. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite, se añadió agua al filtrado 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (500 mg).

35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (3H, dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz), 1,71-1,84 (3H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,12-2,14 (1H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 3,81-3,84 (1H, m), 3,86 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 3,96 (3H, s), 6,18 (1H, dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

40 G) 1-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanamina

45 A una mezcla de 5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato o 6-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo (450 mg) y THF (5 ml) se le añadió solución 2 M de hidruro de litio y aluminio THF (2,45 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar (5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanol o (5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanol o (6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanol (425 mg). A una mezcla de este compuesto (425 mg) y diclorometano (5 ml) se le añadieron cloruro de mesilo (0,2 ml) y trietilamina (0,71 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(clorometil)-5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol o 4-(clorometil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol o 7-(clorometil)-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol (260 mg). A una mezcla de este compuesto (130 mg) y DMF (2 ml) se le añadió azida de sodio (130 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3 ml), se añadió solución de THF en hidruro de litio y aluminio 2 M (0,36 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

65 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62-1,67 (3H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,01-2,13 (3H, m), 2,47 (3H, s), 3,75-3,81

(1H, m), 3,89 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,18 (2H, s), 6,11 (1H, dd, J = 9,1, 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz).

5 H) 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida o 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida o 5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metil)nicotinamida

10 A una mezcla de 1-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanamina (70 mg), ácido 5-fluoro-6-metoxinicotínico (73 mg) y diclorometano (3 ml) se le añadieron WSC • HCl (82 mg) y DMAP (69 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,71-1,78 (2H, m), 1,79-1,89 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,57-2,63 (1H, m), 3,72-3,83 (1H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 4,06 (3H, s), 5,11 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,97-6,04 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 10,6 Hz), 8,51 (1H, s), 8,76-8,84 (1H, m).

20 I) 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida

A una mezcla de 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida o 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida o 5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metil)nicotinamida (65 mg) y acetonitrilo (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 10 N (0,13 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió agua, se basificó con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (45 mg).

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,47 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,87 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 11,4, 1,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,92 (1H, s), 15,60 (1H, s).

Ejemplo 207

35 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida

A) 2,3-diamino-6-metoxibenzoato de metilo

40 Una mezcla de 2-amino-6-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (2,5 g), paladio al 10 %-carbono (1,2 g) y metanol (150 ml) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró, el material insoluble se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,1 g).

45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,60 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,26 (2H, s a), 5,03 (2H, s a), 6,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,3 Hz).

B) 5-metoxi-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo

50 A una mezcla de 2,3-diamino-6-metoxibenzoato de metilo (2,1 g), ácido acético (27 ml) y agua (11 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (0,89 g) en agua (5,4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,90 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,27 (1H, d, J = 9,1 Hz).

55 C) 5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo

60 Una mezcla de 5-metoxi-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (1,5 g), 3,4-dihidro-2H-pirano (3,0 g), ácido p-toluenosulfónico • monohidrato (0,14 g) y DMF (72 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (390 mg).

65 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47-1,88 (3H, m), 2,06-2,23 (1H, m), 2,32-2,46 (1H, m), 2,66-2,82 (1H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,57-3,69 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,85-5,95 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,0 Hz).

D) (5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanol o (5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanol o (6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanol

5 A una mezcla de solución de THF en hidruro de aluminio y litio 2,5 M (0,80 ml) y THF (6,7 ml) se le añadió una solución de 5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo o 6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-carboxilato de metilo (0,39 g) en THF (6,7 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió sulfato de sodio • 10 hidrato a la mezcla de reacción. El material insoluble precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (250 mg).
10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,60-1,92 (3H, m), 2,18-2,39 (2H, m), 2,67-2,88 (1H, m), 3,05 (1H, s a), 3,73-3,96 (5H, m), 4,83-4,95 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 12,5 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 2,7, 8,1 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz).

15 E) 1-(5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanamina

20 A una mezcla de (5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanol o (5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanol o (6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanol (0,25 g) y DMF (5,3 ml) se le añadieron DBU (0,22 g) y DPPA (0,39 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, trifenilfosfina (290 mg), THF (4 ml) y agua (0,79 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con acetato de etilo-agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (250 mg).
25 EM: [M+H]⁺ 263,2.

30 F) 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida

A una mezcla de 1-(5-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-benzotriazol-4-il)metanamina o 1-(6-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-benzotriazol-7-il)metanamina (50 mg) y DMF (1,6 ml) se le añadieron HOBT • H₂O (35 mg), WSC • HCl (51 mg), ácido 3,5-difluoro-4-metoxibenzoico (43 mg) y trietilamina (96 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió agua 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 de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno y acetato de etilo 4,0 M (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se dividió con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg).
40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,74 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,59-7,75 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,85 (1H, t, J = 4,7 Hz), 15,47 (1H, s a).

Ejemplo 215

50 1-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-3-(3-metilfenil)urea

A una mezcla de 1-(6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metanamina y diclorometano (2 ml) se le añadieron trietilamina (0,03 ml) e isocianato de 3-metilfenilo (41 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con formiato de amonio 20 mM)) para proporcionar el compuesto del título (4,8 mg). EM: [M+H]⁺ 325,2.

Ejemplo 272

60 N-[(3-bromo-1H-indazol-4-il)metil]-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,06 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71-7,78 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 11,2, 2,0 Hz), 9,23 (1H, t, J = 5,4 Hz), 13,50 (1H, s a).

65 Los compuestos de los Ejemplos se muestran en las siguientes Tablas 1-1 a 48. En las Tablas, EM muestra los valores encontrados. Cuando la EM de las Tablas es ND, significa que no se detectó EM. Los compuestos de los Ejemplos 9

ES 2 973 672 T3

- 15, 18, 19, 21 - 116, 118 - 133, 135 - 138, 140 - 142, 144 - 151, 153 - 192, 194 - 206, 208 - 214, 216 - 284 de las siguientes Tablas se produjeron de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente o métodos análogos a los mismos.

5

[Tabla 1-1]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
1	N-((2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			364,2
2	N-((5-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			350,1
3	N-((5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			350,3
4	N-((5-yodo-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			459,9
5	4-(trifluorometoxi)-N-((5-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il)metil)benzamida			401,9
6	N-((5-metoxi-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			366,1

[Tabla 1-2]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
7	N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			333,9
8	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			362,1
9	3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			346,2
10	5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			345,2

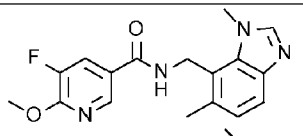
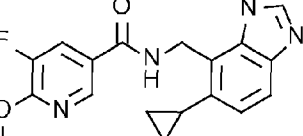
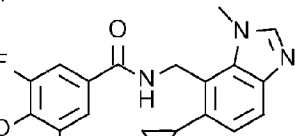
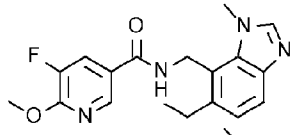
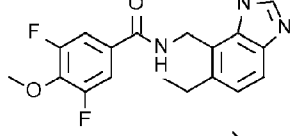
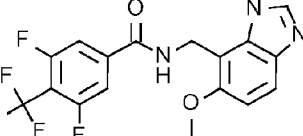
(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
11	3-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			344,2
12	N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			380,2

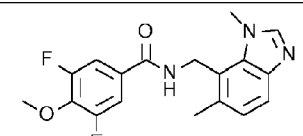
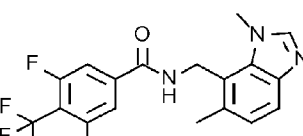
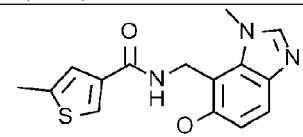
[Tabla 1-3]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
13	3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			380
14	3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			328,2
15	4-cloro-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			366,1
16	N-((5-etil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			346,2
17	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			358,2
18	3-cloro-4,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			366,1

[Tabla 1-4]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
19	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			329,2
20	N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			355,2
21	N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			372,2
22	N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			343,2
23	N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			360,2
24	3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			398

[Tabla 1-5]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
25	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			346,2
26	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida			382
27	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metiltiofeno-3-carboxamida			316,1

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
28	5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			336,1
29	5-etil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			330,2
30	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida			382,1

[Tabla 1-6]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
31	3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			378
32	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida			316,2
33	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-2-(2-tienil)acetamida			316,2
34	3-cloro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			360,1
35	4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-dimetilbenzamida			354,2
36	5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil) tiofeno-2-carboxamida			336,1

[Tabla 1-7]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
37	3-cloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			348,1
38	3-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			344,1
39	4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-metilbenzamida			344,1
40	4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida			382,1
41	3,4,5-trifluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			348
42	4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			336,1

[Tabla 1-8]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
43	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metiltiofeno-2-carboxamida			316,2
44	4-cloro-3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			348,2
45	4-cloro-3-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			360,1

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
46	4-fluoro-3-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			344,2
47	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida			378,2
48	5-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			332,2

[Tabla 1-9]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
49	3,5-dicloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			382,1
50	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil) tiofeno-2-carboxamida			367,9
51	3-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			398,1
52	3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			398,2
53	4,5-dicloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			370
54	3,4-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metilbenzamida			346,2

[Tabla 1-10]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
55	3,4-dicloro-5-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			382,1
56	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			379
57	5-cloro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			361,1
58	5-cloro-6-etoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			375,2
59	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			381,2
60	3-cloro-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			396

[Tabla 1-11]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
61	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			360,1
62	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida			376,1
63	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metiltiofeno-2-carboxamida			312,2

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
64	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida			312,2
65	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(2-tienil) acetamida			312,2
66	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metiltiofeno-3-carboxamida			310,1

[Tabla 1-12]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
67	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metoxitiofeno-2-carboxamida			328,1
68	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxitiofeno-2-carboxamida			328,2
69	5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			329,9
70	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			332,2
71	5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			332,2
72	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-metoxibenzamida			338,1

[Tabla 1-13]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
73	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-metilbenzamida			340,2
74	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metilbenzamida			338
75	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-metilbenzamida			322
76	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,4-difluoro-5-metilbenzamida			342,1
77	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluorobenzamida			342
78	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida			342

[Tabla 1-14]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
79	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,4,5-trifluorobenzamida			344
80	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida			356,2
81	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-metoxibenzamida			356,2
82	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(trifluorometil) tiofeno-2-carboxamida			366,1
83	4,5-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			366

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
84	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida			374,2

[Tabla 1-15]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
85	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida			378,2
86	3,5-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluorobenzamida			378,1
87	3,4-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-fluorobenzamida			378,1
88	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida			392
89	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			392
90	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluorobenzamida			362,1

[Tabla 1-16]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
91	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida			394
92	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida			378,2

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
93	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-metilbenzamida			322
94	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida			337,9
95	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4,5-difluorobenzamida			362,1
96	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			339

[Tabla 1-17]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
97	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metilbenzamida			342,1
98	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)benzamida			342,1
99	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metilbenzamida			304
100	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzamida			358,2
101	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida			320
102	4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)benzamida			324

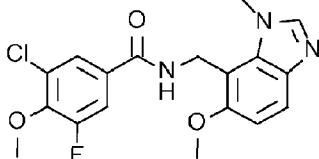
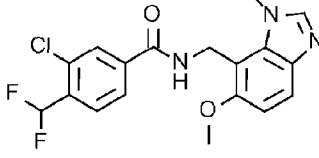
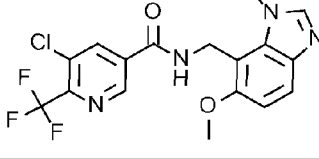
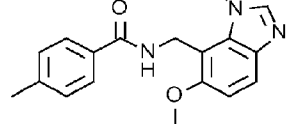
[Tabla 1-18]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
103	5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-metoxinicotinamida			357,1
104	5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-etoxinicotinamida			371,2
105	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida			377,2
106	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			375
107	3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-benzamida			392,1
108	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)-3,5-difluorobenzamida			376

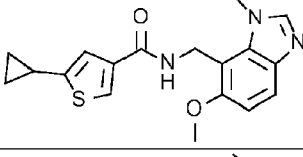
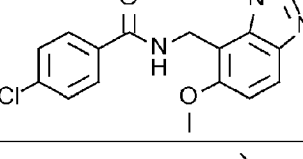
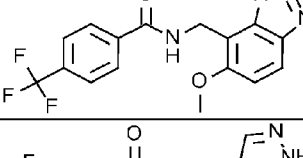
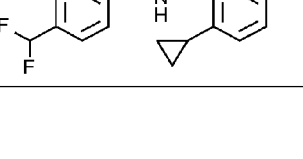
[Tabla 1-19]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
109	4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida			364,2
110	5-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			352,1

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
111	3-cloro-5-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			378,1
112	3-cloro-4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			380,2
113	5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometil)-nicotinamida			397
114	N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			310,3

[Tabla 1-20]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
115	5-ciclopropil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			342,1
116	4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			330,2
117	N-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida			364,1
118	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)-3-fluorobenzamida			360,1

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
119	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-etoxi-5-fluoronicotinamida			355,2
120	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida			376,1

[Tabla 1-21]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
121	5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)-nicotinamida			391
122	5-etil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			330,2
123	4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			346,2
124	4-(difluorometil)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			364,2
125	5-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			366,1
126	5-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			366,1

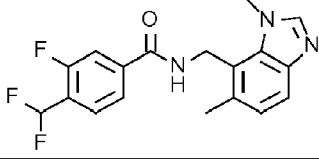
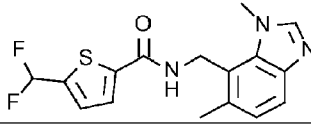
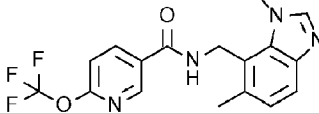
[Tabla 1-22]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
127	N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			376.1
128	N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida			378.2
129	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida			328.2
130	N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida			342.2
131	4-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluorobenzamida			394
132	5-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			348

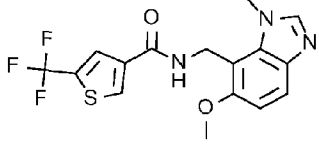
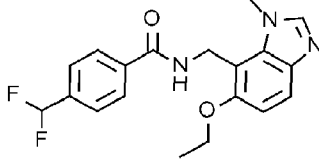
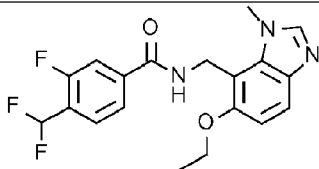
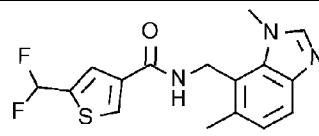
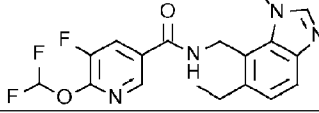
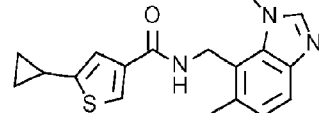
[Tabla 1-23]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
133	4-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			344,2
134	6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida			365,1
135	4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			346,2

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
136	4-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida			348,2
137	5-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			334
138	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			365,1

[Tabla 1-24]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
139	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-3-carboxamida			370. 1
140	4-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			360. 2
141	4-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida			378. 2
142	5-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			334
143	6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida			379. 2
144	5-ciclopropil-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			326. 2

[Tabla 1-25]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
145	N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metoxibenzamida			324,3
146	4-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida			362,1
147	5-cloro-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			332
148	4-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			360,2
149	N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			379,1
150	N-((1-etil-6-metoxi-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			359,2

[Tabla 1-26]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
151	N-((1-etil-6-metoxi-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			376. 1
152	N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			364. 2
153	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3,5-difluorobenzamida			394. 1
154	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(difluorometil)-tiofeno-3-carboxamida			346

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
155	N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(difluorometil)-tiofeno-2-carboxamida			348. 2
156	5-cloro-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			317. 9

[Tabla 1-27]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
157	4-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			330. 2
158	4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluorobenzamida			382. 1
159	6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			347. 2
160	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			332. 2
161	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			396
162	N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-2-carboxamida hidrocloreto		HCl	370. 3

[Tabla 1-28]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
163	N-((1,6-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-3-carboxamida			354.1
164	6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)nicotinamida			361.1
165	N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			342.1
166	5-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida			292
167	N-(1H-indazol-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-2-carboxamida			326
168	4,5-dicloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida			326

[Tabla 1-29]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
169	5-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-metoxinicotinamida			317,1
170	N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			337
171	6-etoxi-5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)nicotinamida			315,1
172	5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-metoxinicotinamida			301,1

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
173	3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)-benzamida			354
174	3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)-benzamida			338,1

[Tabla 1-30]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
175	N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)-benzamida			320. 1
176	3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metilbenzamida			284. 1
177	4-(difluorometil)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			302. 1
178	4-(difluorometil)-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			318
179	3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			354. 1
180	3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metoxibenzamida			318. 1

[Tabla 1-31]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
181	3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metoxibenzamida			300,1
182	3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			352
183	4-(difluorometoxi)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			318,1
184	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			354
185	3-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metilbenzamida			300,1
186	3-cloro-4-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			304,1

[Tabla 1-32]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
187	4-cloro-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			304,1
188	3-cloro-4,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			322
189	4-cloro-3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			322

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
190	3-cloro-4-(difluorometil)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			336,1
191	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)nicotinamida			337
192	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida			336,1

[Tabla 1-33]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
193	5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida			316. 1
194	N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			351. 1
195	3,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida			371. 1
196	3,5-difluoro-4-metil-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			317. 3
197	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			333. 1
198	4-cloro-3,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			337

[Tabla 1-34]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
199	3-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida			353
200	3-fluoro-4-metil-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			299. 2
201	3-fluoro-4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			315. 2
202	3-cloro-4,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			337
203	N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			377. 1
204	N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			359. 1

[Tabla 1-35]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
205	N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)-benzamida			383
206	N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			347. 1
207	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			349. 1
208	N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida			330. 2
209	N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			365. 1
210	3,5-difluoro-N-((6-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-metoxibenzamida			350. 1

[Tabla 1-36]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
211	N-(1H-benzotriazol-4-ilmetil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida			319. 1
212	N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida			377. 1
213	N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			365
214	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			376. 1
215	1-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-3-(3-metilfenil)urea			325. 2
216	1-(3-fluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			327

[Tabla 1-37]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
217	1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			343,2
218	1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			343,1
219	1-(3-clorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			345,1

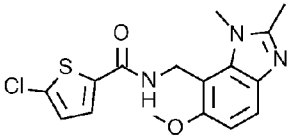
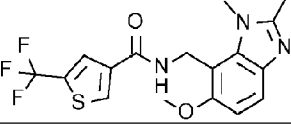
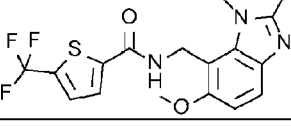
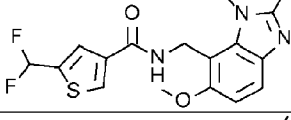
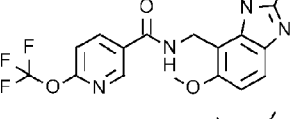
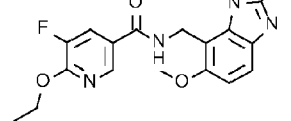
(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
220	1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)urea			365,1
221	1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			377,1
222	1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)urea			377,1

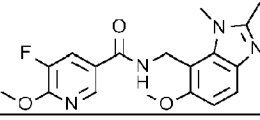
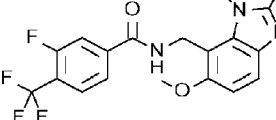
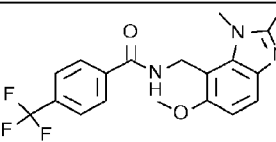
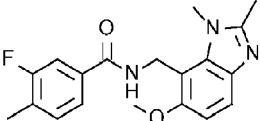
[Tabla 1-38]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
223	1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)urea			395,1
224	1-(4-fluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			327,1
225	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			357,1
226	N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida			378,1
227	3-fluoro-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			385
228	5-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			350,1

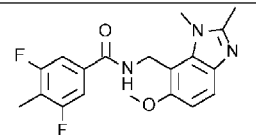
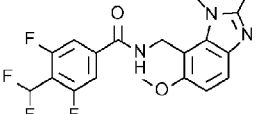
[Tabla 1-39]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
229	5-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida			350
230	N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-3-carboxamida			384,1
231	N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-2-carboxamida			384,1
232	5-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida			366,1
233	N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida			395,1
234	6-etoxi-5-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida			373,1

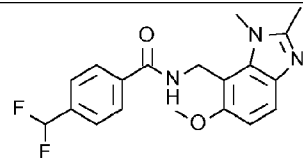
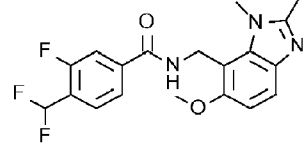
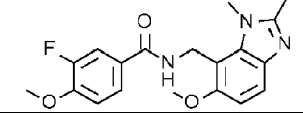
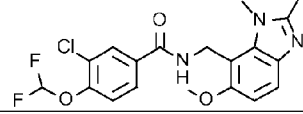
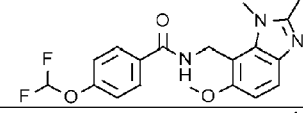
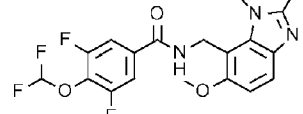
[Tabla 1-40]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
235	5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinami de			359. 1
236	3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida			396. 1
237	N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida			378. 1
238	3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			342. 1

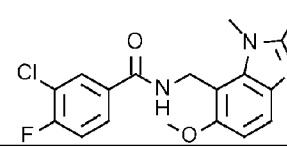
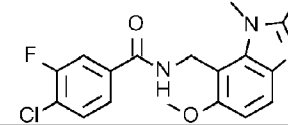
(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
239	3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida			360. 1
240	4-(difluorometil)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			396. 1

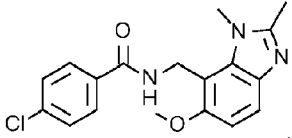
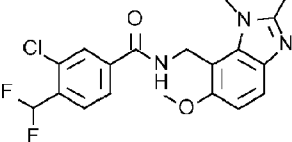
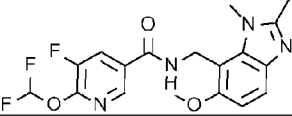
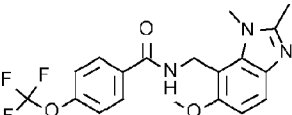
[Tabla 1-41]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
241	4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			360,1
242	4-(difluorometil)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			378,1
243	3-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			358,1
244	3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			410
245	4-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			376,1
246	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			412,1

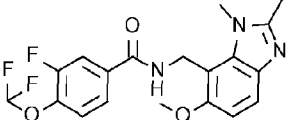
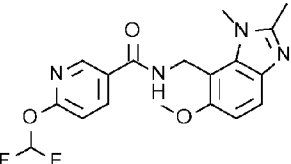
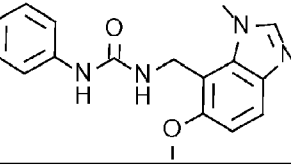
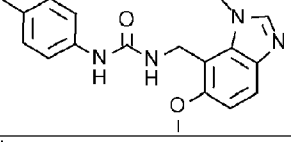
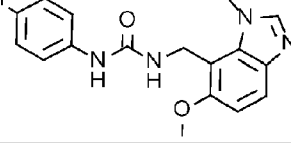
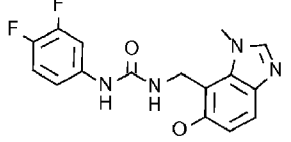
[Tabla 1-42]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
247	3-cloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			362. 1
248	4-cloro-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida			362

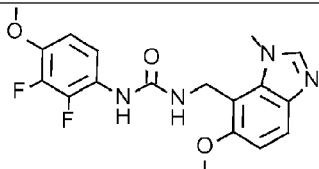
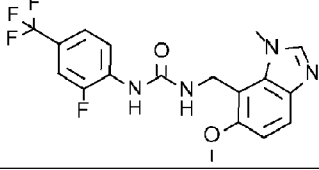
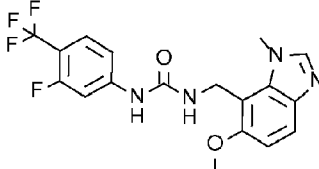
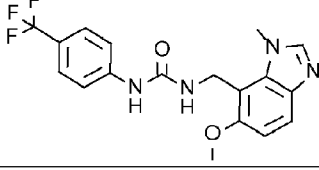
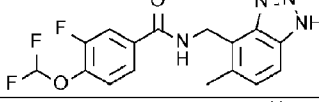
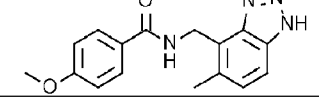
(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
249	4-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			344.1
250	3-cloro-4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			394.1
251	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)nicotinamida			395.1
252	N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			394.1

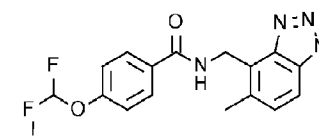
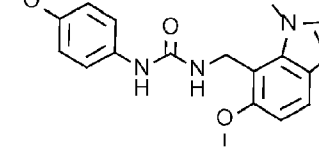
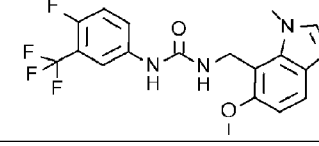
[Tabla 1-43]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
253	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)benzamida			394,1
254	6-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-7-il)metil)nicotinamida			377,1
255	1-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-3-fenilurea			311,2
256	1-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)-3-(4-metilfenil)urea			325,2
257	1-(4-clorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			343
258	1-(3,4-difluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil)urea			345

[Tabla 1-44]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
259	1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			377,1
260	1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			397,1
261	1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea, 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)-fenil)urea			395,1
262				379,1
263	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			351,1
264	4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			297,1

[Tabla 1-45]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
265	4-(difluorometoxi)-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida			333. 1
266	1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-metoxifenil)urea			341. 2
267	1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea			395. 1

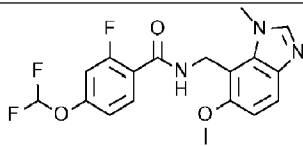
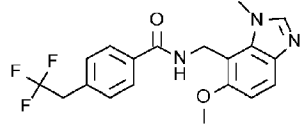
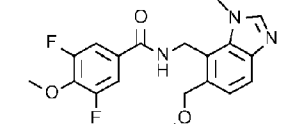
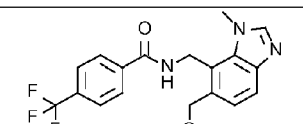
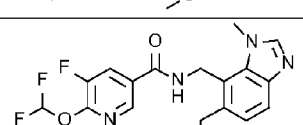
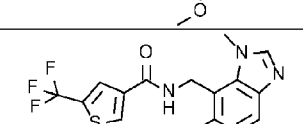
(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
268	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida			352
269	3-fluoro-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida			368
270	3,5-difluoro-4-metoxi-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)benzamida			332. 2

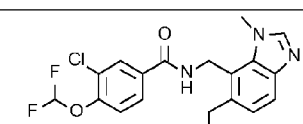
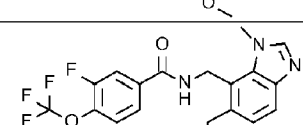
[Tabla 1-46]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
271	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)nicotinamida			351. 1
272	N-[(3-bromo-1H-indazol-4-il)metil]-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benzamida			ND
273	N-[(5-fluoro-1H-indazol-4-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida			353. 9
274	3-fluoro-N-[(1-metil-1H-benzotriazol-7-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida			369. 2
275	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(1-metil-1H-benzotriazol-7-il)metil]piridin-3-carboxamida			350. 0
276	6-(difluorometoxi)-N-[(6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-7-il)metil]piridin-3-carboxamida			363. 0

[Tabla 1-47]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
277	4-(difluorometoxi)-2-fluoro-N-[[6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]benzamida			380. 2
278	N-[[6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-4-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida			378. 0
279	3,5-difluoro-4-metoxi-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]benzamida			376. 1
280	N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-4-(trifluorometil)-benzamida			378. 2
281	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]piridin-3-carboxamida			395. 2
282	N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-5-(trifluorometil)-tiofeno-3-carboxamida			384. 1

[Tabla 1-48]

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
283	3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]benzamida			410. 1
284	3-fluoro-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida			412. 2

5 Ejemplo experimental

Ensayo de influjo de Ca²⁺ de NR2B

10 Para confirmar la "acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B" del compuesto de la presente invención, se usó célula de riñón embrionario humano que expresaba el "receptor de NMDA compuesto por cuatro subunidades incluyendo 2 conjuntos de heterodímeros de NR1 y NR2B", específicamente, células HEK293 que expresaban la subunidad 1 de tipo NMDA del receptor de ionotrópico de glutamato humano (GRIN1) y la subunidad 2B de tipo NMDA del receptor ionotrópico de glutamato humano (GRIN2B), y se midió el efecto supresor de la activación de los receptores.

15 Como índice de la activación del receptor de NMDA, se usó el influjo intracelular de iones de calcio (Ca²⁺) provocado por la unión de glicina y ácido glutámico con NR1 y NR2B, respectivamente. Las células HEK293 se adquirieron en ChanTest. Las células se cultivaron en un medio DMEM/F-12 (COSMO BIO, 10-092-CM) al que se le añadió FBS al 10 % (suero bovino fetal, AusGene), penicilina 100 unidades/ml, estreptomicina 100 ug/ml, neomicina 500 ug/ml, Zeocina 100 µg/ml, Blastidicina 5 ug/ml a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las células se separaron del matraz con tripsina el día

20

ES 2 973 672 T3

anterior al ensayo, se suspendieron en un medio de siembra (DMEM (Invitrogen, 31053) al que se le añadió FBS al 10 %, penicilina 100 unidades/ml, estreptomycin 100 ug/ml) a 8×10^5 células/ml, se sembraron 25 μ l por pocillo en una placa de 384 pocillos (Falcon, 356663) a 20000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en una incubadora. El día del ensayo, se diluyó tetraciclina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 209-16561) con el medio de siembra a 2 μ g/ml, se añadieron a 25 μ g/ml a la placa sembrada con las células, y se cultivaron durante 2 h en una incubadora. A partir de entonces, el medio se retiró y las células se lavaron con 50 μ l/pocillo de tampón de ensayo (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, HEPES 10 mM (pH 7,2), glucosa 10 mM, BSA al 0,1 %). Después, se añadió un tampón de carga (tampón de ensayo al que se le añadió Fluo-4AM 2,5 μ M, Amaranto 2 mM, Tartrazina 1 mM) a 25 μ l/pocillo, y la carga se realizó en la incubadora durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución (25 μ l) del compuesto del Ejemplo diluida con el tampón de ensayo mencionado anteriormente a 30 μ M (concentración final 10 μ M) y las células se dejaron reposar durante 15 min a temperatura ambiente. Usando FLIPR (Molecular Devices), se añadieron 25 μ l de un tampón de ensayo que contenía ácido glutámico 30 μ M, glicina 30 μ M y la señal de fluorescencia se midió cada 3 segundos durante 5 min. La actividad inhibitora se calculó como un valor de actividad relativa (tasa inhibitora) que inhibe el 100 % del valor acumulado del valor de fluorescencia de un pocillo al que se le añadió un tampón sin ácido glutámico, glicina, con respecto al valor acumulado del valor de fluorescencia de cada pocillo. Los resultados se muestran en las Tablas 2-1 a -5.

[Tabla 2-1]

Ej. N.º	tasa inhibitora (concentración del compuesto 10 μ M)	Ej. N.º	tasa inhibitora (concentración del compuesto 10 μ M)
1	82	137	72
2	92	138	88
3	97	139	91
4	87	140	90
5	85	141	90
6	91	142	85
7	93	143	91
8	92	144	90
9	92	145	92
10	92	146	90
11	92	147	92
12	94	148	91
13	94	149	93
14	92	150	60
15	95	151	83
16	94	152	91
17	93	153	90
18	87	154	91
19	83	155	92
20	90	156	76
21	91	157	85
22	90	158	89
23	93	159	86
24	90	160	65
25	92	161	92
26	66	162	92

ES 2 973 672 T3

(continuación)

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
27	82	163	89
28	90	164	92
29	91	165	91
30	90	166	56
31	91	167	58
32	77	168	90
33	86	169	70
34	89	170	76
35	77	171	85
36	89	172	60
37	91	173	80
38	91	174	80
39	91	175	82
40	89	176	51
41	90	177	52

[Tabla 2-2]

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
42	87	178	70
43	61	179	96
44	89	180	89
45	64	181	67
46	68	182	97
47	85	183	87
48	84	184	93
49	69	185	74
50	89	186	56
51	90	187	74
52	91	188	52
53	91	189	67
54	85	190	86
55	90	191	94
56	93	192	94
57	91	193	86
58	93	194	97
59	94	195	91
60	94	196	78

ES 2 973 672 T3

(continuación)

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
61	94	197	96
62	94	198	90
63	89	199	92
64	91	200	85
65	90	201	92
66	91	202	83
67	92	203	93
68	86	204	93
69	93	205	87
70	92	206	95
71	92	207	98
72	89	208	85
73	94	209	94
74	93	210	90
75	92	211	95
76	93	212	93
77	92	213	98
78	93	214	86
79	92	215	53
80	93	216	78
81	82	217	82
82	94	218	93

[Tabla 2-3]

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
83	93	219	72
84	91	220	87
85	93	221	88
86	94	222	55
87	94	223	83
88	93	224	81
89	91	225	84
90	94	226	94
91	94	227	97
92	93	228	70
93	94	229	62

ES 2 973 672 T3

(continuación)

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
94	93	230	82
95	95	231	73
96	93	232	64
97	94	233	72
98	90	234	73
99	91	235	57
100	91	236	59
101	92	237	68
102	92	238	61
103	93	239	60
104	90	240	53
105	93	241	70
106	93	242	69
107	93	243	69
108	94	244	87
109	92	245	81
110	92	246	87
111	93	247	71
112	92	248	64
113	90	249	57
114	87	250	58
115	93	251	76
116	90	252	88
117	90	253	84
118	94	254	69
119	94	255	67
120	92	256	90
121	91	257	90
122	90	258	85
123	88	259	87

[Tabla 2-4]

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
124	90	260	92
125	92	261	92
126	88	262	91

(continuación)

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
127	92	263	98
128	91	264	83
129	88	265	97
130	91	266	58
131	93	267	74
132	90	268	97
133	91	269	87
134	90	270	67
135	90	271	82
136	83		

[Tabla 2-5]

Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)	Ej. N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
272	59	279	88
273	93	280	75
274	93	281	82
275	82	282	76
276	88	283	93
277	63	284	95
278	77		

5 Como se muestra en las Tablas 2-1 a 5 mencionadas anteriormente, el compuesto de la presente invención suprimió el influjo intracelular de iones de calcio (Ca²⁺) en los receptores de NMDA que contenían la subunidad NR2B. Es decir, se ha confirmado que el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B.

10 Ejemplo de formulación 1 (producción de una cápsula)

1)	compuesto del ejemplo 1	30 mg
2)	celulosa en polvo fino	10 mg
3)	lactosa	19 mg
4)	estearato de magnesio	1 mg
	total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se cargan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1)	compuesto del ejemplo 1	30 g
2)	lactosa	50 g
3)	almidón de maíz	15 g
4)	carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5)	estearato de magnesio	1 g

ES 2 973 672 T3

1000 comprimidos total 140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g) y la mezcla se punzona con una máquina de fabricación de comprimidos, con lo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

5

[Aplicabilidad industrial]

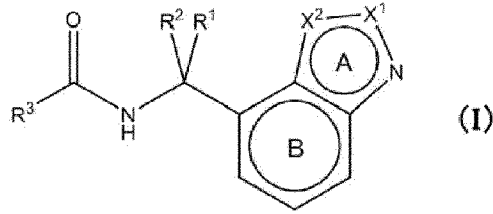
El compuesto de la presente invención puede tener una acción antagonista sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, y se espera que sea útil como agente profiláctico o terapéutico para la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor y síntomas periféricos de demencia.

10

La presente solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2017-146744 presentada en Japón (fecha de presentación: 28 julio de 2017).

REIVINDICACIONES

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



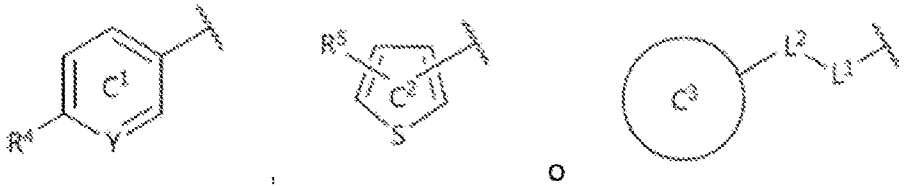
5

en donde:

10 X^1 y X^2 son cada uno un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
 al menos uno de X^1 y X^2 es un átomo de nitrógeno;
 el anillo A es un anillo de imidazol, un anillo de pirazol o un anillo de triazol, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo
 alquilo C_{1-6} y un átomo de halógeno;
 15 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 de:

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de
 20 halógeno y un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} , y
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ;

25 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido
 con uno o más átomos de flúor;
 R^3 es:



30 R^4 y R^5 son cada uno un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes X;
 Y es N o CR^6 ;
 R^6 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A;
 el anillo C^1 es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
 adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno; un grupo
 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y un grupo alcoxi C_{1-6} ;
 35 el anillo C^2 es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del
 grupo de sustituyentes X;
 L^1 es un grupo metileno, O o NH;
 L^2 es un enlace o un grupo metileno; y
 el anillo C^3 es un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de tiofeno, cada uno de los cuales está
 40 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo
 de halógeno; un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y un grupo alcoxi C_{1-6}
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 en donde el grupo de sustituyentes X se selecciona de:

- (1) un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido,
- (4) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido,
- (5) un átomo de halógeno,
- (6) un grupo ciano,
- 50 (7) un grupo amino opcionalmente sustituido,
- (8) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, y
- (9) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

en donde cada (1) grupo hidrocarburo, (3) grupo alcoxi, (4) grupo cicloalquiloxi, (8) grupo ariloxi y (9) grupo alquiltio está opcionalmente sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo de sustituyentes A;

en donde cada (7) grupo amino está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de:

5 un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo aralquilo C₇₋₁₆, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ y un grupo alquilsulfonilo C₆₋₁₄,
 10 cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo de sustituyentes A;

en donde el Grupo de sustituyentes A se selecciona de:

- 15 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo nitro,
 (3) un grupo ciano,
 20 (5) un grupo hidroxilo,
 (6) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (7) un grupo ariloxi C₆₋₁₄,
 (8) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆,
 (9) un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros,
 25 (10) un grupo heterociclioxi no aromático de 3 a 14 miembros,
 (11) un grupo alquil C₁₋₆-carboniloxi,
 (12) un grupo aril C₆₋₁₄-carboniloxi,
 (13) un grupo alcoxi C₁₋₆-carboniloxi,
 (14) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoiloxi,
 30 (15) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoiloxi,
 (16) un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros,
 (17) un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros,
 (18) un grupo alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (19) un grupo arilsulfoniloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆,
 35 (20) un grupo alquiltio C₁₋₆ 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,
 40 (25) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente halogenado,
 (26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo,
 (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
 (29) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
 45 (30) un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo,
 (31) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo,
 (32) un grupo carbamoilo,
 (33) un grupo tiocarbamoilo,
 (34) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo,
 50 (35) un grupo aril C₆₋₁₄-carbamoilo,
 (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros,
 (38) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (39) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
 55 (40) un grupo heterocicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (41) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (42) un grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄,
 (43) un grupo heterocicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros,
 (44) un grupo amino,
 60 (45) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₆,
 (46) un grupo mono o di-arilamino C₆₋₁₄,
 (47) un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros,
 (48) un grupo aralquilamino C₇₋₁₆,
 (49) un grupo formilamino,
 65 (50) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino,
 (51) un grupo (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆-carbonil)amino,
 (52) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilamino,

- 5 (53) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilamino,
 (54) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilamino,
 (55) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆,
 (56) un grupo arilsulfonilamino C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆,
 (57) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado,
 (58) un grupo alqueno C₂₋₆,
 (59) un grupo alquino C₂₋₆,
 (60) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (61) un grupo cicloalqueno C₃₋₁₀, y
 10 (62) un grupo arilo C₆₋₁₄;

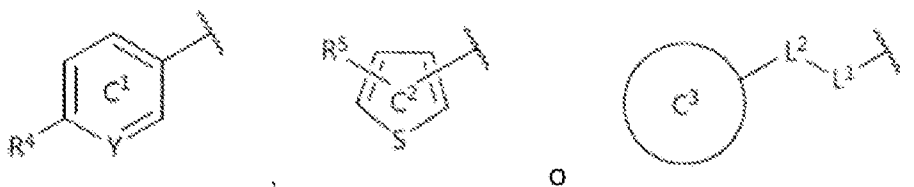
o una sal del mismo.

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

- 15 el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno), un anillo de pirazol (es decir, X¹ es un átomo de nitrógeno y X² es un átomo de carbono) o un anillo de triazol (es decir, X¹ y X² son ambos átomos de nitrógeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un átomo de halógeno;
 20 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 25 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
 (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

30 R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;
 R³ es:



35 R⁴ es:

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o
 (3) un átomo de halógeno;

40 R⁵ es:

- 45 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆, o
 (4) un átomo de halógeno;

el anillo C' es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 50 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆;

55 R⁶ es:

- (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno, o
 (3) un grupo alquilo C₁₋₆;

60 el anillo C² es un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno;

L¹ es un grupo metileno o NH;

L² es un enlace; y

el anillo C³ es un anillo de tiofeno o un anillo de benceno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

5

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

10 o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆;

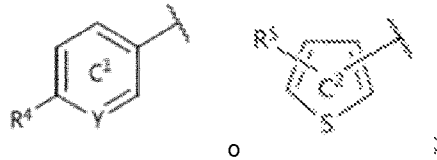
15

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es:

20



R⁴ es:

25

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o
- (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; el anillo C' es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno;

30

R⁶ es:

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un átomo de halógeno; y

35

el anillo C² es un anillo de tiofeno sin sustituir,

o una sal del mismo.

40 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

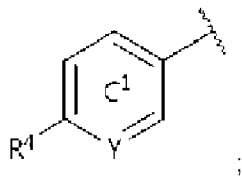
el anillo A es un anillo de imidazol (es decir, X¹ es un átomo de carbono y X² es un átomo de nitrógeno) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆;

45

el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno;

R³ es:



50

R⁴ es un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; el anillo C¹ es un anillo de benceno (es decir, Y es CR⁶) o un anillo de piridina (es decir, Y es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno; y

55

R⁶ es:

- (1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno,

o una sal del mismo.

5 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes compuestos y sales de los mismos:

- 10 N-((2,5-dimetil-2H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-((5-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-((5-metil-1H-bencimidazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-((5-yodo-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 4-(trifluorometoxi)-N-((5-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il)metil)benzamida;
 N-((5-metoxi-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 15 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 3-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 20 3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 4-cloro-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((5-etil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 25 3-cloro-4,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((6-ciclopropil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 30 N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metiltiofeno-3-carboxamida;
 35 5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-etil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 40 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-2-(2-tienil)acetamida;
 3-cloro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-dimetilbenzamida;
 5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 3-cloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 45 3-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-metilbenzamida;
 4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3,4,5-trifluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 50 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metiltiofeno-2-carboxamida;
 4-cloro-3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-cloro-3-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-fluoro-3-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida;
 55 5-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 3,5-dicloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 3-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 60 4,5-dicloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 3,4-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-metilbenzamida;
 3,4-dicloro-5-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)nicotinamida;
 5-cloro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 65 5-cloro-6-etoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;

3-cloro-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metiltiofeno-2-carboxamida;
 5 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(2-tienil)acetamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-metoxitiofeno-2-carboxamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxitiofeno-2-carboxamida;
 10 5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-metoxibenzamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-metilbenzamida;
 15 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metilbenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-metilbenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,4-difluoro-5-metilbenzamida;
 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluorobenzamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluorobenzamida;
 20 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,4,5-trifluorobenzamida;
 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-metoxibenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 4,5-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 25 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida;
 3,5-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-fluorobenzamida;
 3,4-dicloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-fluorobenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 30 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluorobenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
 35 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4,5-difluorobenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metilbenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)benzamida;
 40 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metilbenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-metoxibenzamida;
 4-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)benzamida;
 5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-metoxinicotinamida;
 45 5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-etoxinicotinamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida;
 3-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)-3,5-difluorobenzamida;
 50 4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida;
 5-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 3-cloro-5-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3-cloro-4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 5-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometil)nicotinamida;
 55 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 5-ciclopropil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 4-cloro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometil)-3-fluorobenzamida;
 60 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-etoxi-5-fluoronicotinamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
 5-cloro-N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)nicotinamida;
 5-etil-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 65 4-(difluorometil)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 5-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;

5-((difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
 5 N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
 4-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluorobenzamida;
 5-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 4-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida;
 10 4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida;
 5-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)-nicotinamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida;
 15 4-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometil)-N-((6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida;
 5-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida;
 5-ciclopropil-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 20 N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metoxibenzamida;
 4-(difluorometil)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fluorobenzamida;
 5-cloro-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 4-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)nicotinamida;
 25 N-((1-etil-6-metoxi-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((1-etil-6-metoxi-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3,5-difluorobenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(difluorometil)tiofeno-3-carboxamida;
 30 N-((5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)metil)-5-(difluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 5-cloro-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 4-(difluorometil)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3,5-difluorobenzamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 35 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 clorhidrato de N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)-tiofeno-3-carboxamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((6-etil-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 40 N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 5-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)tiofeno-3-carboxamida;
 N-(1H-indazol-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 4,5-dicloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida;
 5-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-metoxinicotinamida;
 45 N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)nicotinamida;
 6-etoxi-5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)nicotinamida;
 5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-6-metoxinicotinamida;
 3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 50 N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metilbenzamida;
 4-(difluorometil)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 4-(difluorometil)-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 55 3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metoxibenzamida;
 3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metoxibenzamida;
 3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 60 3-cloro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-metilbenzamida;
 3-cloro-4-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 4-cloro-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 3-cloro-4,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 4-cloro-3,5-difluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 65 3-cloro-4-(difluorometil)-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)nicotinamida;

4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-(1H-indazol-4-ilmetil)benzamida;
 5-fluoro-6-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida;
 N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 3,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 5 3,5-difluoro-4-metil-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 4-cloro-3,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 3-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-benzamida;
 3-fluoro-4-metil-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 10 3-fluoro-4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 3-cloro-4,5-difluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzamida;
 15 N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-5-fluoro-6-metoxinicotinamida;
 N-((5-etil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 3,5-difluoro-N-((6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metoxibenzamida;
 20 N-(1H-benzotriazol-4-ilmetil)-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
 N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
 N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(3-metilfenil)urea;
 25 1-(3-fluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(3-clorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)urea;
 30 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea;
 1-(4-fluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 35 N-((5-ciclopropil-1H-benzotriazol-4-il)metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoronicotinamida;
 3-fluoro-N-((5-metoxi-1H-benzotriazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 5-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-2-carboxamida;
 N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida;
 40 N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida;
 5-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-6-(trifluorometoxi)nicotinamida;
 6-etoxi-5-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 5-fluoro-6-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 45 3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-metilbenzamida;
 4-(difluorometil)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 50 4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometil)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3-fluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 55 4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3-cloro-4-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-cloro-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 4-cloro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 3-cloro-4-(difluorometil)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 60 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)nicotinamida;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-fenilurea;
 65 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-metilfenil)urea;
 1-(4-clorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;

- 1-(3,4-difluorofenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 5 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;
 4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 4-metoxi-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 4-(difluorometoxi)-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)benzamida;
 1-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-3-(4-metoxifenil)urea;
 10 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)urea;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((5-metil-1H-benzotriazol-4-il)metil)nicotinamida;
 3-fluoro-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 3,5-difluoro-4-metoxi-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((3-metil-1H-indazol-4-il)metil)nicotinamida;
 15 N-((3-bromo-1H-indazol-4-il)metil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
 N-((5-fluoro-1H-indazol-4-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 3-fluoro-N-((1-metil-1H-benzotriazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-((1-metil-1H-benzotriazol-7-il)metil)piridin-3-carboxamida;
 6-(difluorometoxi)-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)piridin-3-carboxamida;
 20 4-(difluorometoxi)-2-fluoro-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida;
 N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 3,5-difluoro-4-metoxi-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]benzamida;
 N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-4-(trifluorometil)benzamida;
 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 25 N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-5-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida;
 3-cloro-4-(difluorometoxi)-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]benzamida; y
 3-fluoro-N-[[6-(metoximetil)-1-metil-1H-bencimidazol-7-il]metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es:
 30 3,5-Difluoro-4-metoxi-N-((6-metoxi-1-metil-1H-bencimidazol-7-il)metil)benzamida o una sal de la misma.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es:
 6-(Difluorometoxi)-N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-5-fluoronicotinamida o una sal de la misma.
- 35 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es:
 N-((1,6-dimetil-1H-bencimidazol-7-il)metil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal de la misma.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 8, o una sal del mismo, y un vehículo farmacológicamente aceptable.
- 40 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, para su uso en
 la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.
11. Un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad es la depresión
 mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.
- 45 12. Un compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad es la depresión
 mayor.
- 50 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de
 una enfermedad.
14. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad es la
 depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.
- 55 15. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad es la
 depresión mayor.