

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 517**

51 Int. Cl.:

C07D 307/77 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009 E 09705629 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2248808**

54 Título: **Agente profiláctico o terapéutico para trastorno de déficit de atención con hiperactividad**

30 Prioridad:

31.01.2008 JP 2008022059

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

15.10.2014

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:

HIRAI, KEISUKE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 507 517 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

Agente profiláctico o terapéutico para trastorno de déficit de atención con hiperactividad

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

Antecedentes de la invención

El déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se dice que es uno de los trastornos del desarrollo que se caracteriza por síntomas como la hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Por ejemplo, el documento 1 que no es una patente lo describe en detalle. La enfermedad a menudo se encuentra antes y después de entrar en la escuela primaria, donde reglas sociales tales como estar quieto y similares aumentan. En general se considera que la enfermedad es de etiología genética, e incluye casos sin diagnóstico adecuado, pero con síntomas similares. Aunque en la actualidad no se ha establecido todavía un método terapéutico, se busca una mejoría de la vida cotidiana con la prescripción de un medicamento que mejore la atención. Por ejemplo, aunque se utiliza un estimulante nervioso central para aumentar el nivel de excitación para prevenir los síntomas, esta es una terapia sintomática y no es un tratamiento curativo.

Por lo tanto, se sigue esperando en la práctica médica un fármaco terapéutico eficaz para el TDAH (en particular, un medicamento eficaz para el trastorno de hiperactividad/impulsividad). Documento 1 que no es una patente: Barkley, R. (2006). "Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, tercera edición: A Handbook for Diagnosis and Treatment".

El documento de patente internacional WO-A-027076452 describe el uso de melatonina o de un análogo de la melatonina para el tratamiento del insomnio en pacientes con ADHD.

El documento de patente internacional WO-A-2004/028532 describe el uso de una combinación de melatonina o de un análogo de la melatonina y metilfenidato para el tratamiento del insomnio en pacientes con ADHD.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

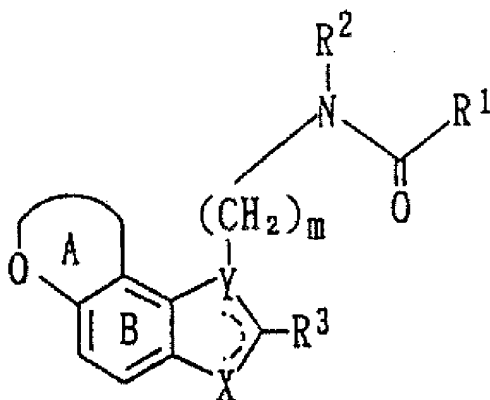
Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente profiláctico o terapéutico novedoso para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo, en particular, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil] propionamida (nombre general: ramelteon; en lo sucesivo algunas veces abreviado como compuesto A) es eficaz para la profilaxis o el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, lo que ha resultado en la conclusión de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un agente profiláctico o terapéutico para uso en el tratamiento o prevención del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde R1 es un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbono que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s),

5 X es CHR₄, NR₄, CO, O o S, en donde R4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo hidroxilo,

Y es C, CH o N,



es un enlace sencillo o un doble enlace,

10 el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno y que tiene opcionalmente sustituyente(s),

el anillo B es un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), y m es un número entero de 1 a 4, (en lo sucesivo denominado también como "compuesto (I)"), o una sal del mismo como ingrediente activo;

[2] el agente para uso según el apartado [1] mencionado anteriormente, en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es el (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5, 4-b]furan-8-il)etil]propionamida;

15 [3] un agente profiláctico o terapéutico para uso en el tratamiento o prevención del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, que comprende, como ingrediente activo, el compuesto (I) o una sal del mismo, y uno o más tipos de medicamentos seleccionados de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en combinación;

20 [4] el agente para uso según el apartado [3] anteriormente mencionado, en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es (S)-N-[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida;

[5] el compuesto (I) o una sal del mismo para su uso como un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad;

[6] el (S)-N-[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para uso como un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad;

25 [7] el compuesto (I) o una sal del mismo para su uso como un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, en combinación con uno o más tipos de medicamentos seleccionados de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el déficit de atención con hiperactividad;

30 [8] (S)-N-[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para uso como un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, en combinación con uno o más tipos de medicamentos seleccionados de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad;

[9] el uso del compuesto (I) o una sal del mismo para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad;

35 [10] el uso del apartado [9] anteriormente mencionado, en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es (S)-N-[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5, 4-b]furan-8-il)etil]propionamida;

[11] el uso del compuesto (I) o una sal del mismo para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad para ser combinado con uno o más tipos de medicamentos seleccionados de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad;

40 [12] el uso del [11] anteriormente mencionado, en donde el compuesto (I) o una sal del mismo es (S)-N-[2(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5, 4-b]furan-8-il)etil]propionamida. Las realizaciones [2], [4], [6], [8], [10], y [12] son según la invención.

Efecto de la invención

45 La presente invención proporciona un agente profiláctico o terapéutico novedoso para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una presentación esquemática que muestra las lámparas en la pared y la posición de la palanca del aparato de ensayo, en donde A es una lámpara de casa, BL y BR son lámparas de señal, CL y CR son palancas retráctiles, y D es una abertura de suministro de recompensa.

- 5 La Figura 2 es un gráfico que muestra la transición del número total de reacción durante los ensayos (comparación entre la rata SHR-SP (grupo de control) y ratas WKY).

La Figura 3 es un gráfico que muestra la transición del número de respuestas correctas (comparación entre las ratas SHR-SP (grupo de control) y ratas WKY).

- 10 La Figura 4 es un gráfico que muestra la transición de la latencia de la respuesta correcta (comparación entre las ratas SHR-SP (grupo de control) y ratas WKY).

La Figura 5 es un gráfico que muestra la transición del número total de reacción durante los ensayos (comparación entre las ratas SHR-SP (grupo de control) y las ratas SHR-SP (grupo de fármaco positivo)).

La Figura 6 es un gráfico que muestra la transición del número de respuestas correctas (comparación entre las ratas SHR-SP (grupo de control) y las ratas SHR-SP (grupo de fármaco positivo)).

- 15 La Figura 7 es un gráfico que muestra la transición de la latencia de la respuesta correcta (comparación entre las ratas SHR-SP (grupo de control) y las ratas SHR-SP (grupo de fármaco positivo)).

Descripción detallada de la invención

El compuesto (I) y una sal del mismo se describen en detalle a continuación.

- 20 En la fórmula mencionada anteriormente (I), R1 es un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s),

- 25 X es CHR4, NR4, CO, O o S, en donde R4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo hidroxilo,

Y es C, CH o N,



es un enlace sencillo o un doble enlace,

- 30 el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno y que tiene opcionalmente sustituyente(s),

el anillo B es un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), y m es un número entero de 1 a 4.

Preferiblemente, cuando X es CH2, entonces Y es C o CH.

- 35 En la presente memoria, los ejemplos del "grupo hidrocarbano" del "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)" incluyen un grupo hidrocarbano alifático, un grupo hidrocarbano monocíclico saturado, o un grupo hidrocarbano aromático, con preferencia dada a los que tienen un número de carbonos de 1 a 16. Específicamente, se utilizan, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, o un grupo ariilo.

- 40 Ejemplos preferibles del "grupo alquilo" incluye un grupo alquilo inferior y, por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, o hexilo, etc, es ampliamente utilizado.

Ejemplos preferibles del "grupo alqueno" incluyen un grupo alqueno inferior y, por ejemplo, un grupo alqueno C2-6 tal como vinilo, 1-propeno, alilo, isopropeno, buteno e isobuteno, etc, se utiliza ampliamente.

Ejemplos preferibles del "grupo alquinilo" incluyen un grupo alquinilo inferior y, por ejemplo, un grupo alquinilo C2-6 tal como etinilo, propargilo, o 1-propinilo, etc, es ampliamente utilizado.

Ejemplos preferibles del "grupo cicloalquilo" incluyen un grupo cicloalquilo inferior y, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc, es ampliamente utilizado.

- 5 Ejemplos preferibles del "grupo arilo" incluyen un grupo arilo C6-14 tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-antrilo, etc., y, por ejemplo, un grupo fenilo es ampliamente utilizado.

Como sustituyente que el "grupo hidrocarbano" del "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)" tiene opcionalmente, pueden ser utilizados un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente halogenado tal como metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C1-6 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentiloxi, o hexiloxi, etc., un grupo amino, un grupo monoalquilamino inferior (por ejemplo, un grupo monoalquilamino C1-6 tal como metilamino, o etilamino, etc.), un grupo dialquilamino inferior, (por ejemplo, un grupo dialquilamino C1-6 tal como dimetilamino, o dietilamino, etc.), un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo C1-6 tal como acetilo, o propionilo, etc.), un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilo C1-6 tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, o butoxycarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, un grupo monoalquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo monoalquil C1-6 carbamoilo tales como metilcarbamoilo, o etilcarbamoilo, etc.), un grupo dialquilcarbamoilo inferior (por ejemplo, un grupo dialquil C1-6 carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo, o dietilcarbamoilo, etc.), un grupo arilcarbamoilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 carbamoilo tal como fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C6-10 tal como fenilo, naftilo, etc), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi C6-10 tal como feniloxi, naftiloxi, etc), un grupo alquilcarbonilamino inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 carbonilamino opcionalmente halogenado tal como acetilamino, o trifluoroacetilamino, etc.), un grupo oxo y similares.

El "grupo hidrocarbano" del "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, de los sustituyentes anteriormente mencionados en posición sustituible(s) del grupo hidrocarbano. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria, ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" incluyen un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) (monocíclico a tricíclico, preferiblemente monocíclico o bicíclico) que contiene, además de los átomos de carbono, uno o dos tipos de heteroátomos de 1 a 4 (preferiblemente de 1 a 3) seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Por ejemplo, un grupo de anillo de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 2-, 3-triazolilo, 1-, 2-, 4-triazolilo, y 1H- o 2H-tetrazolilo; un grupo de un anillo de 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como 2-, 3- ó 4-piridilo, N-óxido de 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, N-óxido de 2-, 4- o 5-pirimidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, tiopiranilo, 1-, 4-oxazinilo, 1-, 4-tiazinilo, 1-, 3-tiazinilo, piperazinilo, triazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, y N-óxido de 3- o 4-piridazinilo; un grupo bicíclico o tricíclico de anillos fusionados que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (preferiblemente, un grupo formado por condensación del citado anillo de 5 ó 6 miembros y uno o dos grupos de anillos de 5 ó 6 miembros que contienen opcionalmente, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno), tales como indolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizínilo, quinolizínilo, 1,8-naftiridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, cromanilo, fenotiazinilo, o fenoxazinilo pueden ser utilizados. De estos, un grupo heterocíclico de un anillo de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno es preferible.

Como sustituyente que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" tiene opcionalmente, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc), un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, o hexilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, etc.), un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, un grupo alquinilo C2-6 tal como etinilo, 1-propinilo, o propargilo, etc.), un grupo alquenilo inferior (por ejemplo, un grupo alquenilo C2-6 tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, o isobutenilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo C7-11 tal como bencilo, α -metilbencilo, o fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C6-10 tal como fenilo, o naftilo, etc.,

preferiblemente un grupo fenilo), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C1-6 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, o terc-butoxi, etc.), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi C6-10 tal como fenoxi etc.), un grupo alcanóilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquil C1-6 carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, o isobutirilo, etc.), arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 carbonilo tal como un grupo benzoílo, o un grupo naftoílo, etc.), un grupo alcanóiloxi inferior (por ejemplo, formiloxi; un grupo alquil C1-6 carboniloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, o isobutiriloxi, etc.), un grupo arilcarboniloxi (por ejemplo, un grupo aril C6-10 carboniloxi tal como benzoiloxi, o naftoiloxi etc.), un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C1-6 carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, o terc-butoxycarbonilo, etc.), aralquiloxycarbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxi C7-11 carbonilo tal como benciloxycarbonilo, etc.), un grupo carbamoílo, un grupo-alquilo inferior mono-, di- o tri-halogenado (por ejemplo, un grupo alquilo C1-4 mono-, di- o tri-halogenado tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, etc.), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo monoalquilamino inferior (por ejemplo, un grupo monoalquilamino C1-4 tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, o butilamino, etc.), un grupo dialquilamino inferior (por ejemplo, un grupo dialquilamino C1-4 tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, o metiletilamino, etc.), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente que contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo, o N-etilpiperazinilo etc.), un grupo alquilendioxi (por ejemplo, un grupo alquilendioxi C1-3 tal como metilendioxi, o etilendioxi etc.), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfona, un grupo sulfamoílo, un grupo monoalquilsulfamoílo (por ejemplo, un grupo monoalquil C1-6 sulfamoílo tal como N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo, N-propilsulfamoílo, N-isopropilsulfamoílo, o N-butilsulfamoílo etc.), un grupo dialquilsulfamoílo (por ejemplo, un grupo dialquil C1-6 sulfamoílo tales como N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo, N,N-dipropilsulfamoílo, o N,N-dibutilsulfamoílo etc.), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, o terc-butiltio, etc.), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo aril C6-10 tio tales como feniltio, o naftiltio, etc.), un grupo alquilsulfínilo inferior (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 sulfínilo tal como metilsulfínilo, etilsulfínilo, propilsulfínilo, o butilsulfínilo, etc.), un grupo arilsulfínilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 sulfínilo tales como fenilsulfínilo, o naftilsulfínilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 sulfonilo tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 sulfonilo tales como fenilsulfonilo, o naftilsulfonilo, etc.) pueden ser utilizados.

El "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes de entre los sustituyentes mencionados anteriormente en posición(es) sustituible(s) del grupo heterocíclico. Cuando el número de los sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente, como sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes tales como los mencionados en el "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)", etc. Los ejemplos preferibles de sustituyentes que el "grupo amino" tiene opcionalmente incluyen un grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo arilo C6-10 que tiene opcionalmente sustituyente(s). En cuanto a los sustituyentes del "grupo alquilo C1-6" y el "grupo arilo C6-10", aquellos similares a los sustituyentes que el "grupo hidrocarbano" opcionalmente tiene mencionados anteriormente pueden ser utilizados.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo inferior" del "grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s)" es, por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, etc., y puede tener, como sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes tales como los que tiene el "grupo hidrocarbano" antes mencionado opcionalmente.

En la presente memoria, el "grupo alcoxi inferior" del "grupo alcoxi inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s)" es, por ejemplo, un grupo alcoxi C1-6 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, o terc-butoxi, etc., y puede tener, como sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes tales como los que tiene el "grupo hidrocarbano" antes mencionado opcionalmente.

En la presente memoria, el "anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo etc.), un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo amida (por ejemplo, un grupo acilamino C1-3 tal como formamida, o acetamida, etc.), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquilendioxi inferior (por ejemplo, un grupo alquilen C1-3 dioxi tal como metilendioxi, o etilendioxi, etc.), en posición(es) sustituible(s).

Como estos "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)", "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" y "grupo alcoxi inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s)", pueden usarse aquellos grupos similares a los grupos ejemplificados anteriormente. Cuando el número de los sustituyentes que el "grupo

hidrocarbano", "grupo amino" y "grupo alcoxi inferior" tienen es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como el "anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s)", son preferibles un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc), un grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo, etilo, etc), un grupo hidroxilo y un grupo monoalquilamino C1-6.

En la fórmula anteriormente mencionada (I), R1 es un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Ejemplos preferibles del "grupo hidrocarbano" y del "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R1 incluyen un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, o isopropilo, etc.), un grupo alqueno (por ejemplo, un grupo alqueno C2-6 tal como vinilo, etc.), un grupo alquino (por ejemplo, un grupo alquino C2-6 tal como etinilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, etc.) y un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C6-14 tal como fenilo, etc.). Particularmente, son ampliamente utilizados un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etc.), y un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6, tales como ciclopropilo, etc.). El "grupo alquilo", "grupo alqueno", "grupo alquino", "grupo cicloalquilo" y "grupo arilo" puede tener, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes como los que el "grupo hidrocarbano" antes mencionado tiene opcionalmente (preferiblemente, un átomo de halógeno tal como flúor, etc.).

Los ejemplos preferibles de sustituyente del "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R1 incluyen 1 o 2 de un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), o un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s). En particular, se utiliza uno de un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s). Como el "grupo alquilo inferior", se utiliza, por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo, etc. El "grupo alquilo inferior" puede tener de 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, como aquellos opcionalmente poseídos por el "grupo hidrocarbano" antes mencionado. Como el "grupo arilo", se utiliza por ejemplo, un grupo arilo C6-10 tal como un grupo fenilo, etc. El "grupo arilo" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes como, por ejemplo, aquellos opcionalmente poseídos por el "grupo hidrocarbano" antes mencionado (preferiblemente, un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, etc., un grupo alcoxi C1-6 tal como metoxi, o etoxi, etc.). Como el "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)", se utilizan ampliamente un grupo fenilamino sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C1-4 tal como metoxi, etc.), un grupo monoalquilamino sustituido con un grupo alquilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo C1-4 tal como metilo, etilo, propilo, butilo, o terc-butilo, etc.).

Los ejemplos preferibles de "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R1 incluyen un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos incluyen 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- o 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-furilo o 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, o 3-isoxazolilo. Particularmente preferiblemente, se utiliza un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridilo, etc).

Los ejemplos preferibles de sustituyentes del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R1 incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, etc), un grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un grupo aralquilo carbonilo (por ejemplo, aralquilo C7-12 carbonilo tal como benciloxycarbonilo, etc.).

Por ejemplo, R1 es preferiblemente (i) un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) un grupo cicloalquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (iii) un grupo alqueno inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (iv) un grupo arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (v) un grupo mono- o di- alquilamino inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (vi) un grupo arilamino que tiene opcionalmente sustituyente(s), y (vii) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene sustituyente(s).

El "grupo alquilo inferior" mencionado anteriormente es preferentemente, por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, o hexilo, etc. El "grupo cicloalquilo inferior" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, etc. El "grupo alqueno inferior" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo alqueno C2-6 tal como vinilo, 1-propenilo, o butenilo, etc. El "grupo arilo" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo arilo C6-10 tal como fenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo, etc. El "grupo alquilamino inferior" es preferiblemente, por ejemplo, un grupo mono o dialquil C1-6 amino tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, dimetilamino, dietilamino, o metiletilamino, etc. El "grupo arilamino" es preferiblemente un grupo aril C6-10 amino tal como fenilamino, etc. El "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno" es preferentemente, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno tal como 2-, 3- o 4-piridilo, etc. En cuanto los sustituyentes

que estos grupos tienen opcionalmente, se utilizan de 1 a 5 sustituyentes como los que el "grupo hidrocarbano" antes mencionado puede tener.

En la presente memoria,

5 es un enlace sencillo o un enlace doble.

Los ejemplos más preferibles de R1 incluyen (i) un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 cada uno de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-6, (ii) un grupo cicloalquilo C3-6, (iii) un grupo alqueno C2-6, (iv) un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 cada uno de alcoxi C1-6, nitro, halógeno alquil C1-6 carbonilamino y un átomo de halógeno, (v) un grupo mono o dialquilamino C1-6, (vi) un grupo arilamino C6-10
10 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi C1-6 o (vii) un grupo heterociclo de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos aralquilo C7-11 carbonilo. Particularmente, se usa ampliamente un grupo alquilo C1-6 opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-
15 trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo, etc), un grupo cicloalquilo C3-6 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), y un grupo monoalquilamino C1-6 (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, etc). Entre estos, un grupo alquilo C1-6 opcionalmente halogenado o un grupo monoalquilamino C1-6, en particular un grupo alquilo C1-6 opcionalmente halogenado, entre otros un grupo alquilo C1-3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), son preferibles.

20 En la fórmula anteriormente mencionada (I), R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Como R2, se utilizan preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 inferior, y en particular, un átomo de hidrógeno se utiliza ampliamente.

25 En la fórmula anteriormente mencionada (I), R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Ejemplos preferibles del "grupo hidrocarbano" o del "grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R3 incluyen un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C1-4 tal como metilo, etilo, propilo, o isopropilo, etc.), un grupo alqueno (por ejemplo, un grupo alqueno C2-6 tal como vinilo, etc.), un grupo alquino (por ejemplo, un grupo alquino C2-6 tal como etinilo, etc.), un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3-6 tal como
30 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, etc.) y un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C6-14 tal como fenilo, etc.), particularmente un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C1-6 tal como metilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo C6-14 tal como fenilo, etc.) son ampliamente utilizados. El "grupo alquilo", "grupo alqueno", "grupo alquino", "grupo cicloalquilo" y "grupo arilo" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, por
35 ejemplo, de los sustituyentes opcionalmente poseídos por el "grupo hidrocarbano" antes mencionados (preferentemente, un átomo de halógeno tal como flúor, etc.).

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico" y del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R3 incluyen un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos
40 específicos incluyen 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 4-imidazolinilo, 2-, 3- ó 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-, 3- ó 4-piperidilo, 1- o 2-piperazinilo, morfolinilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- o 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, o 3-isoxazolilo. En particular, preferiblemente, se utiliza un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridilo, etc.).

Los ejemplos preferibles de sustituyente del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R3
45 incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, etc), un grupo alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), un grupo alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), un grupo aralquilo carbonilo (por ejemplo, un aralquilo C7-12 carbonilo tal como benciloxycarbonilo, etc.), un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1-6 (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc), y un grupo dialquilamino C1-6 (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.).

Por ejemplo, R3 es preferiblemente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente
50 sustituyente(s), (iii) un grupo arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), y (iv) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s). Además, son preferibles por ejemplo, (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior, (iii) un grupo arilo C6-10 que tiene opcionalmente sustituyente(s), o (iv) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s). Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo amino, un grupo

monoalquilamino C1-6, o un grupo dialquilamino C1-6. Más preferiblemente, R3 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, o un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo. Particularmente preferido es un átomo de hidrógeno.

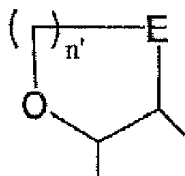
En la fórmula anteriormente mencionada (I), X es CHR₄, NR₄, CO, O o S, en donde R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidrocarbano que tiene opcionalmente sustituyente(s).

- 5 Como R₄, es preferible un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo (C1-6) que opcionalmente tiene sustituyente(s), y se utiliza ampliamente un átomo de hidrógeno.

X es preferiblemente CHR₄ en donde R₄ es como se definió anteriormente, CO, O o S. Alternativamente, X es preferiblemente CHR₄ o NR₄ en donde R₄ es como se definió anteriormente.

- 10 En la fórmula anteriormente mencionada (I), el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno y que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Ejemplos del "heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno" incluyen un heterociclo de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 o 6 miembros) que contiene, además de átomos de carbono y átomos de oxígeno, de 1 a 3 átomos (preferiblemente 1 o 2) de uno o dos tipos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y similares. Como anillo, es preferiblemente un anillo representado por la fórmula

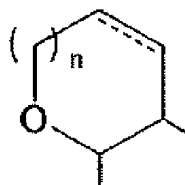


- 15 en donde E es (i) CH₂CH₂, (ii) CH=CH, (iii) CH₂O, (iv) OCH₂, (v) CH₂S(O)q' en donde q' es un número entero de 0 a 2, (vi) S(O)q'CH₂ en donde q' es como se ha definido anteriormente, (vii) CH₂NH, (viii) NHCH₂, (ix) N=N, (x) CH=N, (xi) N=CH o (xii) CONH, y n' es un número entero de 0 a 2.

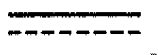
- 20 E es preferiblemente (i) CH₂CH₂, (ii) CH=CH, (iii) CH₂O, (iv) OCH₂, (v) CH₂NH, (vi) NHCH₂, (vii) N=N, (viii) CH=N o (ix) N=CH, en particular preferiblemente (i) CH₂CH₂ o (ii) CH=CH.

Específicamente, por ejemplo, son preferibles un heterociclo de 5 miembros que contiene átomo(s) de oxígeno tal como 2,3-dihidrofurano, furano, 1,3-dioxol, oxazolina, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, oxazol etc, un heterociclo de 6 miembros que contiene átomo(s) de oxígeno, tales como 2H-3,4-dihidropirano, 2H-pirano, 2,3-deshidro-1,4-dioxano, o 2,3-deshidromorfolina etc.

- 25 Más preferido es un anillo representado por la fórmula



en donde n es un número entero de 0 a 2, y



es un enlace sencillo o un enlace doble.

- 30 Específicamente, por ejemplo, son ampliamente utilizados 2,3-dihidrofurano, furano, 2H-3,4-dihidropirano y 2H-pirano.

- 35 Como el sustituyente en el anillo A, se utilizan un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquinilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alquenilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, un grupo alcoxi C1-6 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-

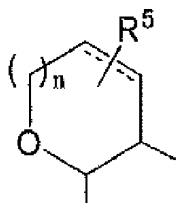
butoxi, etc., y similares), un grupo ariloxi (por ejemplo, un grupo ariloxi C6-10 tal como fenoxi, etc., y similares), un grupo alcanóilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquil C1-6 carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, o isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 carbonilo tal como un grupo benzóilo, o un grupo naftóilo, etc.), un grupo alcanóilo inferior (por ejemplo, formilo; un grupo alquil C1-6 carbonilo tal como acetilo, propionilo, butirilo, o isobutirilo, etc.), un grupo arilcarbonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 carbonilo tal como un grupo benzóilo, o un grupo naftóilo, etc.), un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, un grupo alcoxycarbonilo C1-6 carbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, o terc-butoxycarbonilo, etc.), aralquiloalcohol (por ejemplo, un grupo aralquiloalcohol C7-11 carbonilo tal como bencilalcohol, etc.), un grupo carbamóilo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-, di- o tri-halógeno-alquilo C1-4 tal como clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, o 2,2,2-trifluoroetilo, etc.), un grupo oxo, un grupo amidino, un grupo imino, un grupo amino, un grupo monoalquilamino inferior (por ejemplo, un grupo monoalquilamino C1-4 tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, o butilamino, etc.), un grupo dialquilamino inferior (por ejemplo, un grupo dialquilamino C1-4 tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, o metiletilamino, etc.), un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros tal como aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidínilo, piperidilo, morfolinilo, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo, o N-etilpiperazinilo, etc.), un grupo alquilendioxo (por ejemplo, un grupo alquilendioxo C1-3 tal como metilendioxo, o etilendioxo, etc.), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfona, un grupo sulfamóilo, un grupo monoalquilsulfamóilo (por ejemplo, un grupo monoalquil C1-6 sulfamóilo tal como N-metilsulfamóilo, N-etilsulfamóilo, N-propilsulfamóilo, N-isopropilsulfamóilo, o N-butilsulfamóilo, etc.), un grupo dialquilsulfamóilo (por ejemplo, un grupo dialquil C1-6 sulfamóilo tal como N,N-dimetilsulfamóilo, N,N-dietilsulfamóilo, N,N-dipropilsulfamóilo, o N,N-dibutilsulfamóilo, etc.), un grupo alquiltio (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, o terc-butiltio, etc.), un grupo ariltio (por ejemplo, un grupo ariltio C6-10 tales como feniltio, o naftiltio, etc.), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 sulfonilo tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, o butilsulfonilo, etc.), un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 sulfonilo tales como fenilsulfonilo, o naftilsulfonilo, etc.), un grupo alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, un grupo alquil C1-6 sulfonilo tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, o butilsulfonilo, etc.), y un grupo arilsulfonilo (por ejemplo, un grupo aril C6-10 sulfonilo tal como fenilsulfonilo, o naftilsulfonilo, etc.).

El "grupo alquilo inferior", "grupo alquenilo inferior", "grupo alquinilo inferior", "grupo cicloalquilo inferior" y "grupo arilo" puede tener de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, por ejemplo, de los sustituyentes opcionalmente poseídos por el mencionado "grupo hidrocarbano".

Los ejemplos preferibles de sustituyente en el anillo A incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo alcoxi C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), un grupo oxo y similares. Como el "sustituyente" del "grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s)", del "grupo alcoxi C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s)" y del "grupo amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)", por ejemplo, pueden mencionarse sustituyentes opcionalmente poseídos por el "grupo hidrocarbano" antes mencionado.

El anillo A contiene opcionalmente de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes de entre los sustituyentes mencionados en la(s) posición(es) sustituible(s) de acuerdo con el tamaño del anillo. Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos del anillo A incluyen



en donde R5 es un átomo de hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes de entre los "sustituyentes preferibles para el anillo A" antes mencionados, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente. De estos, son ampliamente utilizados uno en el que R5 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente sustituyente(s), en particular uno en el que R5 es un átomo de hidrógeno (anillo A sin sustituir).

En la fórmula, n es un número entero de 0 a 2 y n es preferiblemente un número entero 0 o 1.

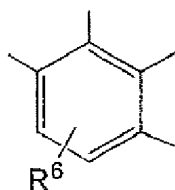
Particularmente, n es preferiblemente 0.

En la fórmula anteriormente mencionada (I), el anillo B es un anillo de benceno que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Ejemplos del sustituyente del anillo B incluyen el "sustituyente" del antes mencionado "anillo de benceno que tiene opcionalmente sustituyente(s)". Entre estos, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior (C 1-6) que tiene opcionalmente sustituyente(s) es preferible, y en particular, se usan ampliamente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior (C 1-6) (preferiblemente metilo). El "sustituyente" del antes mencionado grupo alquilo inferior (C 1-6) que opcionalmente tiene sustituyente (s)" es, por ejemplo, el sustituyente opcionalmente poseído por el "grupo hidrocarbano" antes mencionado.

El anillo B tiene opcionalmente 1 o 2, preferiblemente 1, sustituyente en posición(es) sustituible(s). Cuando el número de los sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

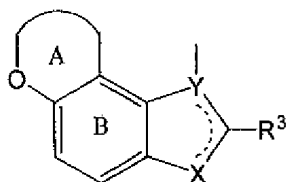
Como el anillo B, por ejemplo,



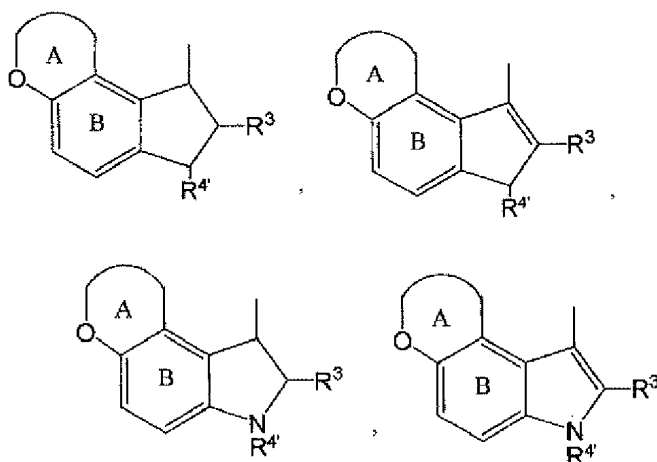
en donde R₆ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior (C1-6) que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo alcoxi inferior (C1-6) que tiene opcionalmente sustituyente(s), son preferibles. Por ejemplo, R₆ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior (C1-6) (preferiblemente metilo). Más preferido es un átomo de hidrógeno.

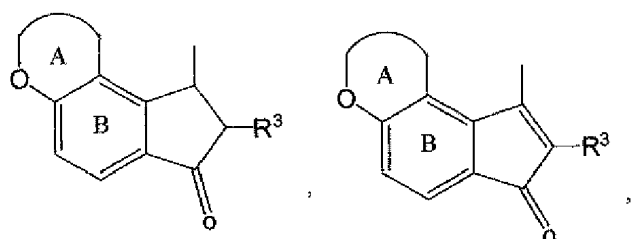
En la fórmula anteriormente mencionada (I), m es un número entero de 1 a 4, preferiblemente un número entero de 1 a 3. Además, m es preferiblemente 2 o 3, en particular preferiblemente 2.

Ejemplos preferibles de la parte representada por la fórmula



incluyen

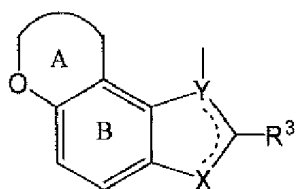




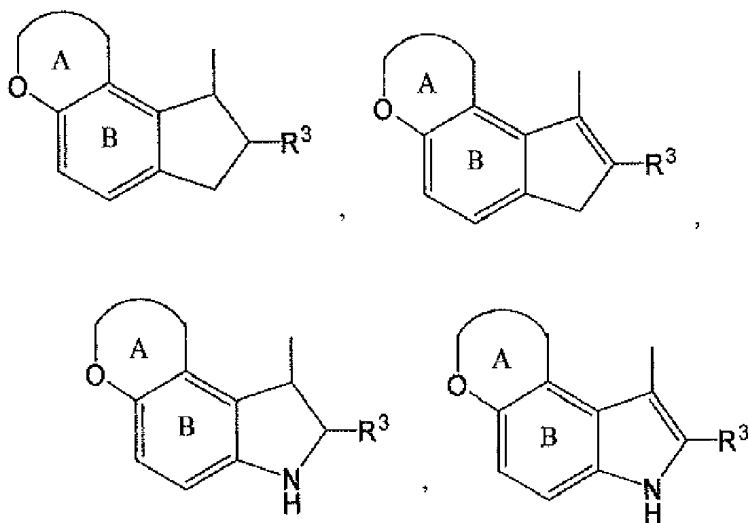
en donde R⁴' es un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o un grupo hidroxilo, y los otros símbolos son cada uno como se definió anteriormente.

R⁴' es preferentemente un alquilo inferior (C 1-3) que opcionalmente tiene sustituyente (s).

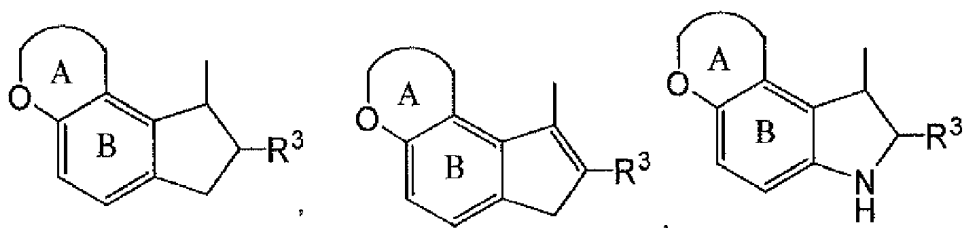
5 Otros ejemplos preferibles de la parte representada por la fórmula



incluyen

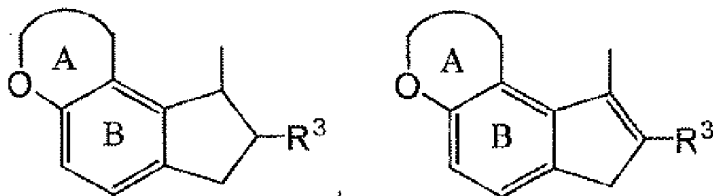


10 en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente. De éstos,

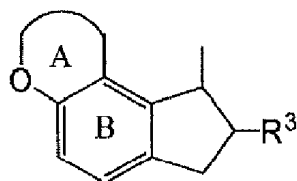


en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente son preferibles.

Entre estos,



en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente, son preferibles. Particularmente preferido es



5 en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen un compuesto en donde

10 R1 es (i) un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) un grupo cicloalquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (iii) un grupo alqueno inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (iv) un grupo arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (v) un grupo mono-o dialquilamino inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s), (vi) un grupo arilamino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (vii) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno que opcionalmente tiene sustituyente(s),

R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C1-6) que tiene opcionalmente sustituyente(s),

R3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (iii) un grupo arilo que tiene opcionalmente sustituyente(s),

15 X es CHR₄ o NR₄ en donde R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior (C1-6) opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

Y es C, CH o N (cuando X es CH₂, entonces Y es C o CH),



es un enlace sencillo o un doble enlace,

20 el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno y que tiene opcionalmente sustituyente(s),

el anillo B es un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s), y m es 1 o 2.

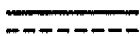
Los ejemplos más preferidos incluyen un compuesto en donde

25 R1 es (i) un grupo alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 cada uno de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C1-6, (ii) un grupo cicloalquilo C3-6, (iii) un grupo alqueno C2-6, (iv) un grupo arilo C6-10 opcionalmente sustituido con de 1 a 4 cada uno de alcoxi C1-6, nitro, halógeno alquilo C1-6 carbonilamino y un átomo de halógeno, (v) un grupo mono o dialquil C1-6 amino, (vi) un grupo aril C6-10 amino opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos alcoxi C1-6 o (vii) un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos aralquilo C7-11 carbonilo, R2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6) inferior,

30 R3 es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo (C1-6) inferior o (iii) un grupo arilo C6-14,

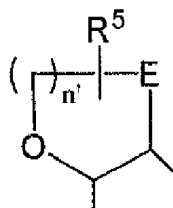
X es CHR₄ o NR₄ en donde R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6) inferior opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

Y es C, CH o N (cuando X es CH₂, Y es C o CH,



es un enlace sencillo o un doble enlace,

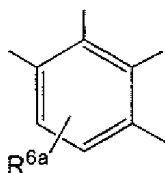
el anillo A es



5

en donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente,

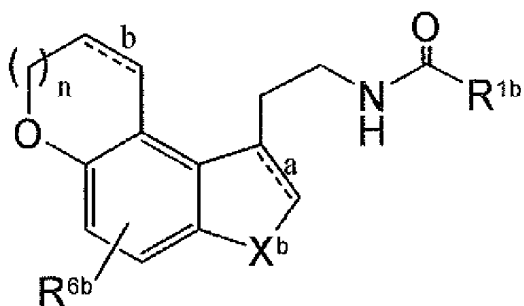
el anillo B es



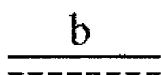
en donde R_{6a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C1-6) inferior, y

10 m es 1 o 2.

Entre ellos, un compuesto representado por la fórmula

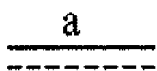


en donde R_{1b} es un grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, R_{6b} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, n es 0 o 1,

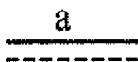


15

es un enlace sencillo o un doble enlace, cuando X_b es CH₂, entonces

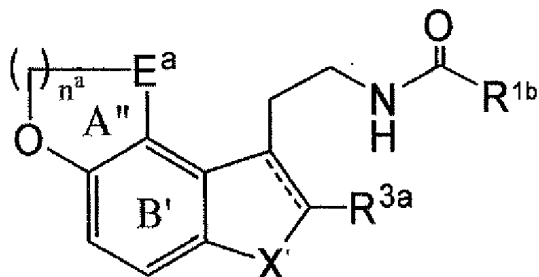


es un enlace sencillo o un doble enlace, cuando Xb es NH, entonces



es un enlace sencillo, o una sal del mismo es preferible.

Además, un compuesto representado por la fórmula



5

en donde R1b es un grupo alquilo C1-6 que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo,

X' es CH₂, NH o NCHO,

R3a es un átomo de hidrógeno o un grupo fenilo,



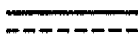
10 es un enlace sencillo o un doble enlace,

Ea es CH₂CH₂, CH=CH, CH₂O, CH=N, CONH o

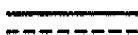
CH₂NH,

na es 0 o 1,

15 el anillo A' es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno y que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos alquilo C1-6 opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo, y el anillo B' es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, o una sal del mismo también es preferible. Entre ellos, un compuesto en donde cuando X' es CH₂ o NCHO, entonces



es un enlace sencillo o un doble enlace, y cuando X' es NH, entonces



20

es un enlace sencillo, o una sal del mismo también es preferible.

Ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

25 N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]propionamida,

- N-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 N-[2-(5-fluoro-1,2,3,7,8,9-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 N-[2-(3,7,8,9-tetrahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]butilamida,
 N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]propionamida,
 5 N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahidropirano[3,2-e]indol-1-il)etil]butilamida,
 N-[2-(4-fluoro-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,
 N-[2-(4-fluoro-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 10 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,
 N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]propionamida,
 15 N-[2-(7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-il)etil]butilamida,
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]propionamida,
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahidro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxin-9-il)etil]butilamida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butilamida,
 20 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,
 (2S)-2-hidroxi-N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-[(8R)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 2-hidroxi-N-[2-[(8R)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 25 N-[2-[(8S)-1-hidroxi-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-[(8R)-1-hidroxi-6-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-[(8R)-6-hidroxi-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 2-hidroxi-N-[2-[(8R)-6-hidroxi-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-[(8S)-4-hidroxi-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.
 30 Más preferidos son N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(5-fluoro-3,7,8,9-tetrahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 N-[2-(5-fluoro-1,2,3,7,8,9-hexahidrociclopenta[f][1]benzopiran-9-il)etil]propionamida,
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 35 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,

N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]acetamida,

N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,

5 N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butilamida,

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,

(2S)-2-hidroxi-N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, y

N-[2-[(8R)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

10 Particularmente preferidos son (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-furo[3,2-e]indol-8-il)etil]butilamida,

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida,

N-[2-(7-fenil-1,6-dihidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]butilamida,

15 (2S)-2-hidroxi-N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida, y

N-[2-[(8R)-6-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida.

Como la sal del compuesto (I), por ejemplo, se utiliza una sal farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se pueden mencionar una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal de amino ácido básico o ácido. Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio o una sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de aluminio o una sal de amonio. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina o N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal 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 o ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina u ornitina. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico o ácido glutámico.

De las sales mencionadas anteriormente, es preferible una sal farmacológicamente aceptable. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo funcional básico, se pueden mencionar por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, una sal con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, cuando tiene un grupo funcional ácido, se pueden mencionar por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio o una sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de amonio y similares.

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

40 Como compuesto (I) o una sal del mismo, el compuesto según la invención es (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida (nombre general: ramelteon).

El compuesto (I) o una sal del mismo [por ejemplo, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida] es un agente terapéutico conocido para trastorno del sueño, que se describe en el documento de patente de los Estados Unidos N° 6034239 y se puede producir por un método conocido tal como el método descrito en el documento de patente de los Estados Unidos.

45 Además, el compuesto (I) puede ser sintetizado según el método de producción descrito en el documento de patente japonesa JP-A-10-287665 o un método análogo al mismo y, cuando se desee, dicho método en combinación con un método convencional de oxidación.

Dado que el compuesto (I) o una sal del mismo, en particular el compuesto A, tiene una acción para mejorar el déficit de atención y suprimir la impulsividad, puede ser utilizado para la profilaxis o el tratamiento del trastorno del déficit de atención con hiperactividad.

5 Además, el compuesto (I) o una sal del mismo, en particular el compuesto A, se espera que sea eficaz para la profilaxis o el tratamiento del trastorno bipolar (particularmente el estado maniaco).

10 Cuando el compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) se administra a un paciente, el compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) se puede administrar de forma segura solo, o como una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacológicamente aceptable, tal como un comprimido (incluyendo un comprimido recubierto de azúcar, y comprimido recubierto con película), polvo, gránulo, cápsula, líquido, emulsión, suspensión, inyección, supositorio, preparación de liberación sostenida o parche, oral o parenteralmente (por ejemplo, por vía tópica, rectal o intravenosa, etc.).

El contenido del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) es generalmente de aproximadamente 0,01 a 100% en peso de toda la composición.

15 Aunque la dosis del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) varía dependiendo del sujeto al que se administra, vía de administración y enfermedad, por ejemplo, es de aproximadamente 0,0005 a 2 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,001-0,5 mg/kg de peso corporal, del compuesto (I) o una sal del mismo (por ejemplo, el compuesto A) como ingrediente activo en la forma de una preparación oral para un adulto, que puede administrarse en de una a varias porciones por día.

20 Dado que el compuesto A muestra una toxicidad extremadamente baja, se puede combinar con otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y se utiliza para la profilaxis o el tratamiento del trastorno de déficit de atención/ hiperactividad, y se puede esperar un efecto profiláctico o terapéutico superior de tal uso combinado con otro medicamento. Se espera además que tal terapia de combinación reduzca la dosis del otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, y reduzca los efectos secundarios que posea.

Ejemplos de "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención/ hiperactividad" para ser utilizados en combinación con el compuesto A incluyen estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato, atomoxetina, modafinil, armodafinilo etc).

30 Estos "otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" pueden estar en una forma libre o como sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales sales incluyen, cuando el fármaco tiene un grupo funcional ácido, se pueden mencionar, por ejemplo, las sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y la sal de amonio, y cuando tiene un grupo funcional básico, se pueden mencionar, por ejemplo, una sal con un ácido orgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, y una sal con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. El "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" ejemplificado aquí se obtiene fácilmente como un producto disponible en el mercado, o puede producirse de acuerdo con un método conocido.

40 Cuando el compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" se utilizan en combinación, los ejemplos de la forma de administración incluyen

45 (1) administración de una sola preparación obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad",

(2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para déficit de atención/trastorno de hiperactividad", que se han producido por separado, por la misma ruta de administración,

50 (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para déficit de atención/trastorno de hiperactividad", que se han producido por separado, por la misma vía de administración de una manera escalonada,

(4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones de compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para déficit de atención/trastorno de hiperactividad", que se han producido por separado, por diferentes vías de administración,

(5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para trastorno del déficit de atención con hiperactividad", que se han producido por separado, para diferentes vías de administración en forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, del compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno del déficit de atención con hiperactividad", o en el orden inverso.

Desde el aspecto de la comodidad para los pacientes, la administración de una sola preparación obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" es una forma de realización particularmente preferible.

La dosis del "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" puede ser apropiadamente determinada en base a la dosis empleada clínicamente como el estándar. Además, la proporción de mezcla del compuesto (I) o una sal del mismo (en particular, el compuesto A) y el "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" se puede determinar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de la administración, vía de administración, y condición o el tipo de fármaco de combinación que se utilizará. En general, se puede determinar basándose en la dosis general del "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" como el estándar. Cuando el sujeto de la administración es un ser humano, se pueden utilizar, por ejemplo, de 0,01 a 100 partes en peso del "otro agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad" por 1 parte en peso de compuesto (I) o una sal del mismo (particularmente, el compuesto A).

La presente invención se explica adicionalmente en detalle mediante el siguiente ejemplo y los ejemplos de formulación. Estos ejemplos son meros ejemplos o ejemplos de formulación.

Ejemplo

Ejemplo 1

A. Método de prueba

(1) Si bien la rata espontáneamente hipertensa (SHR) es un modelo de hipertensión en la rata ampliamente utilizado en la investigación, este linaje no sólo desarrolla hipertensión, sino que también se comporta en la etapa juvenil de manera similar a los pacientes con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (trastorno de déficit de atención con hiperactividad: ADHD), como se evidencia por la retención interrumpida de la atención (Sagvolden T, Russell VA, Aase H, Johansen EB, Farshbaf M. (2005): Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 57 (11): 1239-1247). Particularmente, el subtipo SHR-SP (subtipo de SHR) en la etapa juvenil ha sido reconocido recientemente como un modelo animal de trastornos del desarrollo tales como ADHD por los expertos usuales en la técnica (Ueno KI, Togashi H, Mori K, Matsumoto M, Ohashi S, Hoshino A, Fujita T, Saito H, Minami M, Yoshioka M. (2002): Behavioural and pharmacological relevance of stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an animal model of a developmental disorder. Behav Pharmacol 13 (1): 1- 13).

El subtipo SHR-SP es conocido por mostrar no sólo motilidad espontánea aumentada (hiperactividad), sino también por el deterioro de la memoria a corto plazo debido al déficit de atención y estado de baja ansiedad considerado como un índice de la impulsividad. Además, el metilfenidato, que es un fármaco de primera elección para el tratamiento de ADHD, muestra un efecto de mejora sobre estos comportamientos anormales de SHR-SP a una dosis baja. Por lo tanto, los expertos en la técnica consideran que el subtipo SHR-SP es adecuado como un modelo de ADHD.

Por lo tanto, el inventor empleó ratas SHR-SP y se evaluó el efecto del compuesto A sobre el ADHD.

(2) La prueba se realizó utilizando 24 ratas SHR-SP y 12 ratas WKY (ambas de 5 semanas de edad; proporcionadas por CLEA Japón, Inc.). Las ratas se criaron en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (la luz se encendía a las 7:00) y se permitió el libre acceso al agua. La alimentación se limitó de manera que el peso corporal fue del 85% del de la ingestión de comida libre. Todas las ratas fueron sometidas a manipulación antes de la prueba.

Como aparato de ensayo, se dispusieron 4 cajas de Skinner cada una equipada con una bandeja de alimentación de pellets de comida de 45 mg (abertura para suministro de la recompensa) en el centro de la pared y se colocaron una lámpara de señalización y una palanca retráctil situadas en los lados de la bandeja (véase la figura 1).

(3) Las ratas fueron entrenadas durante 2 días para el aprendizaje asociativo de presionar una palanca - alimentación. Una sesión consistió en 30 ensayos o 900 segundos. Se presentaron dos palancas, el pulsar cualquiera de las palancas proporcionaba los gránulos de pienso (reforzador), y un sonido de timbre que indicaba que se hizo correctamente. Únicamente en el entrenamiento en el día inicial se dieron los gránulos de pienso de forma automática con un timbre cada 45 segundos. Todos los animales alcanzaron los criterios de obtención de 30 gránulos de pienso dentro de 300 segundos.

(4) En la sesión de prueba, se realizó una tarea de reacción discriminativa de las 2 palancas. En esta tarea de reacción discriminativa de las 2 palancas, 1 sesión consistía en 30 conjuntos de ITI (intervalo entre ensayos) durante 30 segundos y latencia de reacción durante 30 segundos como máximo. La lámpara de la casa se encendió en el inicio de la sesión para indicar ambas palancas retráctiles. La reacción de presión de la palanca del animal se registró secuencialmente mientras que se indicaban las palancas hasta la finalización de los 30 ensayos. Después de la terminación de cada ITI, cualquiera de las dos lámparas de señalización se encendió durante 30 segundos máximo en un orden pseudo-aleatorio y cuando el animal respondió a la palanca en el lado donde la luz de señalización estaba encendida, se entregó un premio junto con un sonido del timbre. En el caso contrario, la lámpara de señalización se apagaba y empezaba el siguiente ITI. Las palancas se retractaron después de la finalización de los 30 ensayos, y la lámpara de la casa se apagó 3 segundos más tarde, con lo que se puso fin a la sesión. La sesión una del experimento se llevó a cabo una vez cada día de la semana, excepto los sábados y domingos. Para eliminar una influencia del aparato tal como iluminación de la lámpara de la casa, volumen del sonido, o sensibilidad de la palanca, la caja Skinner utilizada para la prueba estuvo en rotación para cada sesión.

(5) Administración de fármacos

Ratas SHR-SP se dividieron en el grupo de fármaco positivo y el grupo control (12 por grupo) basado en el número total de reacción durante los ensayos en la primera sesión de la tarea de reacción discriminativa de las 2 palancas.

Al grupo de fármaco positivo se le administró por vía oral el compuesto A (1,0 mg/kg de peso corporal), y al grupo de control se administró por vía oral un disolvente (agua de inyección con 0,5% de metilcelulosa) sólo en torno a las 18:00 horas. Se prepararon inmediatamente antes de la administración cada día y se administraron durante 14 días consecutivos hasta la sesión 11.

B. Resultados de la prueba

(1) Se compararon la transición de los valores medios de los tres parámetros del número de respuestas correctas, la latencia de respuesta correcta y número total de reacción durante los ensayos. Para la comparación de ratas SHR-SP y ratas WKY, se realizaron medidas repetidas de ANOVA para la transición del número de respuestas correctas, la latencia de respuesta correcta y número total de reacción durante los ensayos. Para la comparación del grupo del fármaco positivo y el grupo de control, se realizó la prueba t para los valores de la última sesión.

(2) Se compararon las curvas de aprendizaje de la rata WKY y rata SHR-SP (grupo de control). Después del progreso de 11 sesiones, los dos grupos no mostraron mucha diferencia en la transición de "el número de respuestas correctas (número de recompensas obtenidas)", que es un "índice de déficit de atención", y la transición de la "latencia de respuesta correcta (latencia de reacción cuando se seleccionó la respuesta correcta)", que es un "índice de motivación y de sedación" (véase las figuras 3 y 4). Sin embargo, en la transición del "número total de reacción durante los ensayos", que es un "índice de impulsividad", las ratas SHR-SP mostraron un número total de reacción durante los ensayos significativamente mayor ($p < 0,05$) (véase la figura 2). A partir de estos resultados, se confirmó la utilidad de la rata SHR-SP como un modelo de evaluación de la impulsividad similar a ADHD.

(3) Simultáneamente, las ratas SHR-SP fueron estudiadas para el efecto de la administración continua del compuesto A en cuanto al aprendizaje de la tarea de reacción discriminativo de las 2 palancas. La transición del "número total de reacción durante los ensayos", que es un "índice de impulsividad", fue similar hasta la sesión 4 entre el grupo de fármaco positivo y el grupo de control. Sin embargo, en la sesión 11, el número total de reacción durante los ensayos en el grupo de fármaco positivo tendió a disminuir ($p = 0,09$) (véase la figura 5).

A partir de lo anterior se aclaró que el compuesto A es eficaz para la supresión de la impulsividad.

Por otra parte, "el número de respuestas correctas (número de recompensas obtenidas)", que se considera un "índice de déficit de atención", tendió a aumentar en el grupo de fármaco positivo ($p = 0,09$) (véase la figura 6). Por otra parte, en la "latencia de respuesta correcta (latencia de reacción cuando se seleccionó la respuesta correcta)", que es un "índice de la motivación, y de la sedación", el grupo de fármaco positivo y el grupo control no mostró mucha diferencia (véase la figura 7).

A partir de los hallazgos anteriores, se entiende que el compuesto (I), incluyendo el compuesto A o una sal del mismo mejora el déficit de atención y la impulsividad.

Ejemplo 1 de Formulación

El compuesto A (160 g), lactosa (4064 g) y almidón de maíz (640 g) se mezclan uniformemente en un granulador de secado de lecho fluido, y la mezcla se granula mientras se rocía con una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (160 g) en el granulador, y se seca en el granulador. El producto granulado obtenido se muele en un molino eléctrico utilizando una criba de agujeros perforados de 1,5 mm de diámetro para dar un polvo tamizado. El polvo tamizado (3894 g) se toma, se añaden almidón de maíz (124 g) y estearato de magnesio (12,4 g) al mismo y se mezclan para dar gránulos para la formación de comprimidos. Los gránulos se comprimen en una máquina de formación de comprimidos usando un punzón de 7,0 mm de diámetro para dar un núcleo de comprimido que pesa 130 mg. Una dispersión de óxido de titanio y óxido férrico amarillo en hidroxipropilmetilcelulosa 2910 y copolividona se pulveriza

sobre los núcleos de comprimidos obtenidos en una máquina de recubrimiento de película para dar comprimidos recubiertos con película (alrededor de 25.000 comprimidos) que contienen 4 mg del compuesto A por comprimido y la formulación mostrada en la Tabla 1.

Tabla 1

composición	cantidad (mg)
compuesto A	4,0
lactosa	101,6
almidón de maíz	20,0
hidroxipropilcelulosa	4,0
estearato de magnesio	0,4
comprimido de núcleo	130,0
hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,74
copovidona	0,75
óxido de titanio	0,5
óxido de hierro amarillo	0,01
total	135,0

REIVINDICACIONES

1. Un agente profiláctico o terapéutico para uso en el tratamiento o prevención del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, que comprende (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida como ingrediente activo.
- 5 2. El agente para uso según la reivindicación 1, que comprende además uno o más tipos de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
3. El (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para uso como un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
- 10 4. El (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para uso según la reivindicación 3, que se usa en combinación con uno o más tipos de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
5. El uso de (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida para la producción de un agente profiláctico o terapéutico para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
- 15 6. El uso según la reivindicación 5, en donde el agente profiláctico o terapéutico comprende además uno o más tipos de otros agentes profilácticos o terapéuticos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

FIG. 1

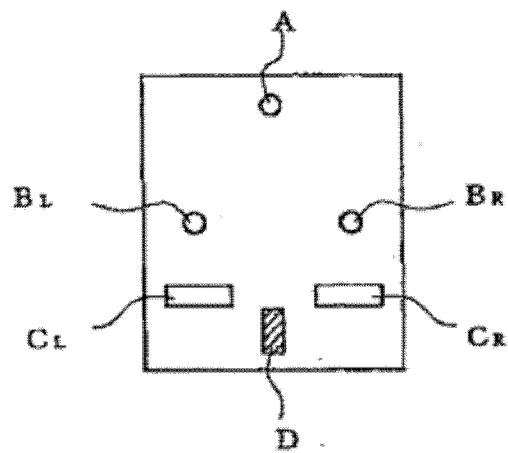


FIG. 2

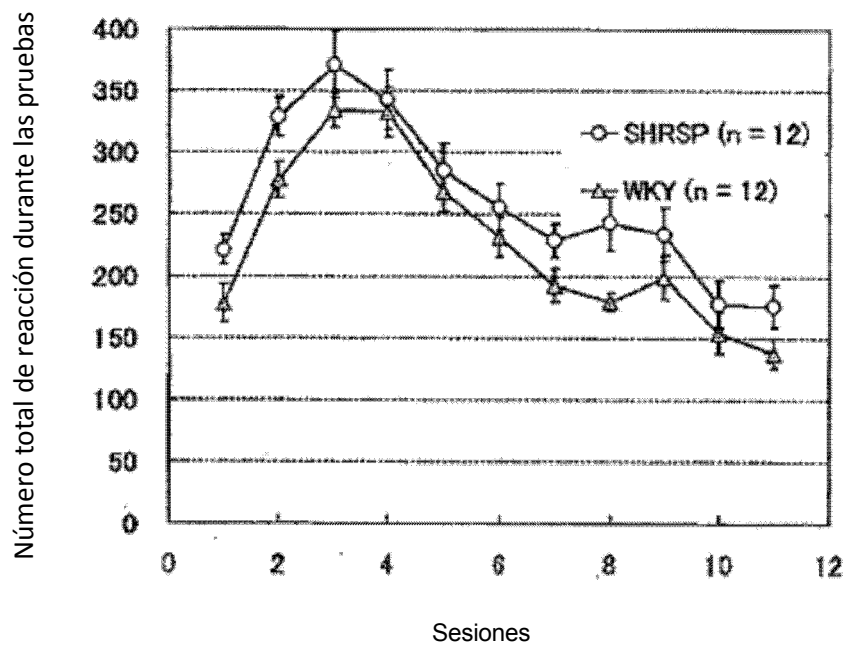


FIG. 3

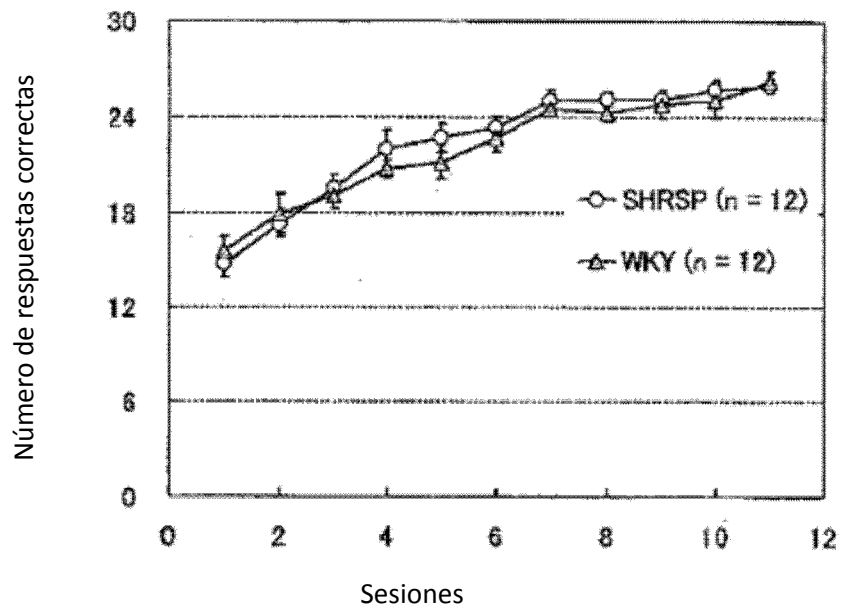


FIG. 4

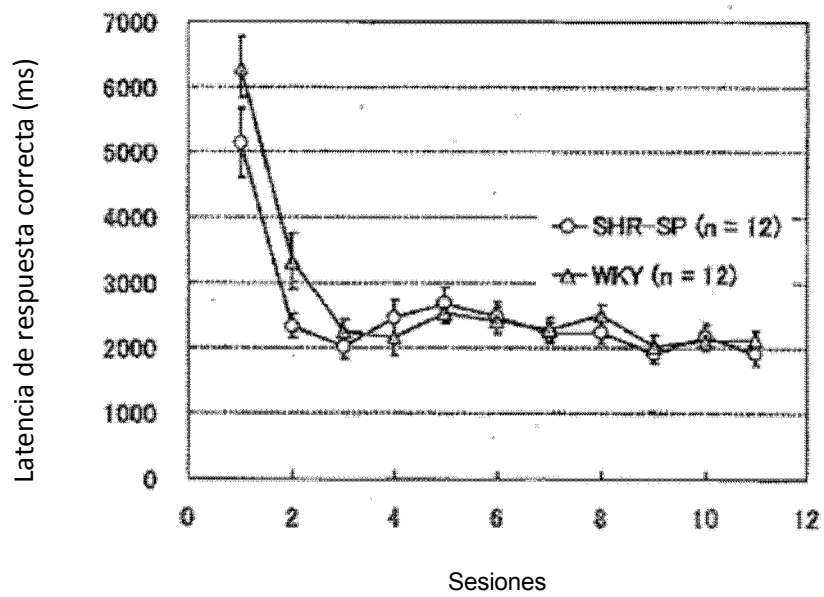


FIG. 5

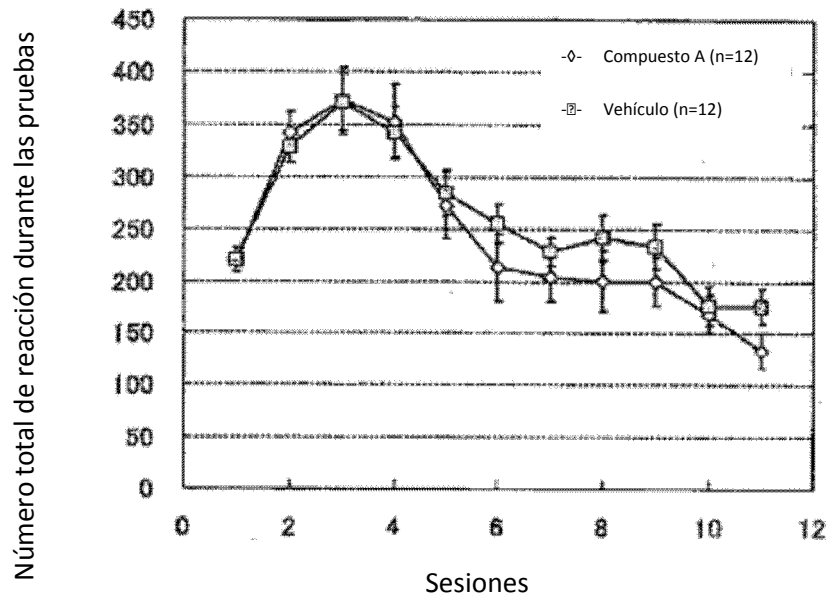


FIG. 6

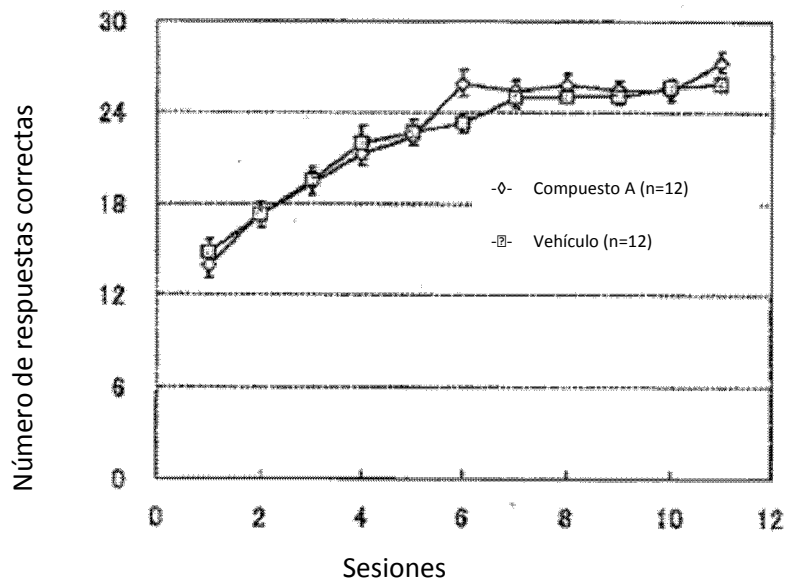


FIG. 7

