(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 987 270**

(51) Int. Cl.:

A61P 43/00	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07D 213/65	(2006.01)		
C07D 213/68	(2006.01)		
C07D 221/04	(2006.01)		
C07D 239/34	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2020 PCT/IB2020/000772**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2021 WO21059017**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2020 E 20807102 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 4034257**

(54) Título: **Compuesto heterocíclico y uso del mismo**

(30) Prioridad:

25.09.2019 JP 2019174311

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2024

(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:

OGURO, YUYA;
KAMATA, MAKOTO;
IKEDA, SHUHEI;
WAKABAYSAHI, TAKESHI;
TOKUNAGA, NORIHITO;
KAMEI, TAKU;
ITO, MITSUHIRO;
MATSUMOTO, SHIGEMITSU;
KAMITANI, HIROTAKA;
HIRAYAMA, TAKAHARU;
TANAKA, TOSHIO;
BANNO, HIROSHI;
TAKAKURA, NOBUYUKI;
YONEMORI, JINICHI y
FUJIMOTO, TAKUYA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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 y uso del mismo

(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-aspártico (NMDA) que contiene la subunidad NR2B, y ese compuesto para su uso como agente profiláctico o terapéutico para la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas periféricos de demencia.

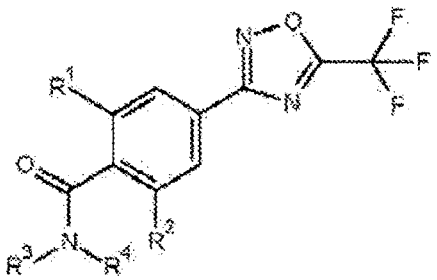
(Antecedentes de la invención)

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-aspártico (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).

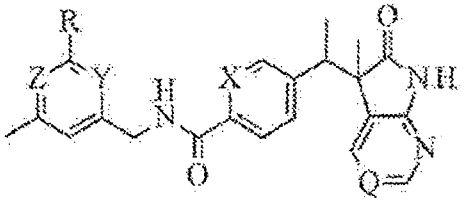
Un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, que es la diana en la presente invención, se expresa altamente en la corteza cerebral (en particular, en la segunda o tercera capa), el hipocampo, la amígdala, el núcleo ventral del tálamo y el bulbo olfatorio en el cerebro de roedores adultos. El receptor 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 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antibacteriana y es útil como pesticida o similar:



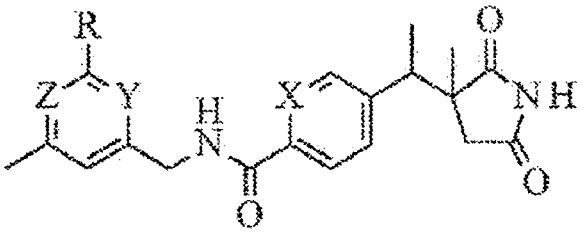
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 2 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGPR) y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la migraña, enfermedades del sistema nervioso y similares:



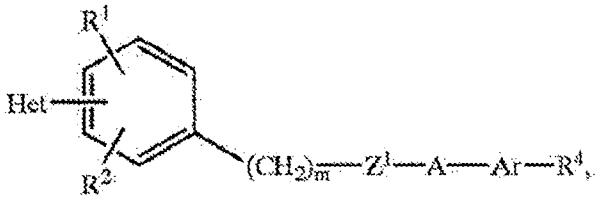
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 3 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista del receptor CGPR y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la migraña, enfermedades del sistema nervioso y similares:



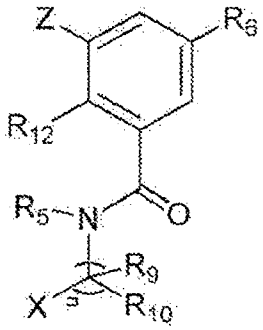
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 4 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción inhibidora de FXa y es útil para la antitrombosis, y similares:



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

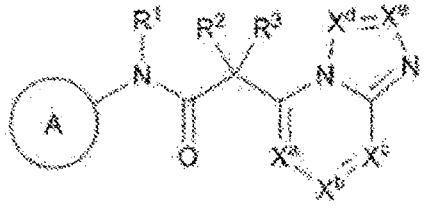
El documento de patente 5 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción inhibidora del Potenciador del homólogo de zeste (EZH) y es útil para la profilaxis o el tratamiento del cáncer y similares:



(I),

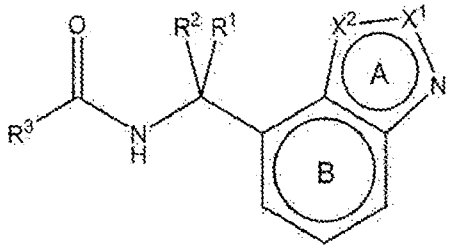
en donde cada símbolo es como se define en el documento.

El documento de patente 6 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción moduladora alostérica negativa específica de la subunidad NR2B de NMDA 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:



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

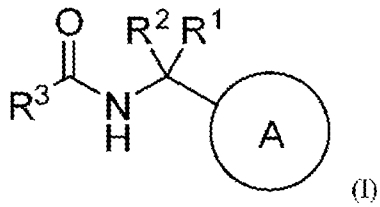
El documento de patente 7 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista sobre los receptores del ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) que incluyen la subunidad NR2B y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas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



(I)

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

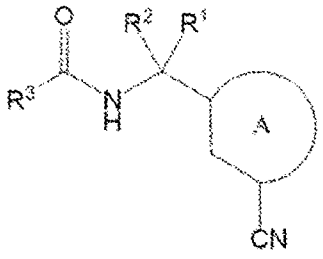
El documento de patente 8 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista sobre el receptor del ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) que incluye la subunidad NR2B y es útil para la profilaxis o el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas periféricos de demencia y similares:



(I)

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

El documento de patente 9 divulga el siguiente compuesto que tiene una acción antagonista sobre el receptor del ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) que incluye 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:



(I)

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

(Lista de documentos)

(Documentos de patente)

Documento de patente 1: WO 2017/174158
Documento de patente 2: WO 2017/027343
Documento de patente 3: WO 2017/027345
Documento de patente 4: WO 02/072558

Documento de patente 5: WO 2014/172044
Documento de patente 6: WO 2016/104434
Documento de patente 7: WO 2019/022179
Documento de patente 8: WO 2019/189945
Documento de patente 9: WO 2020/154314

(Documentos no de patente)

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
Documento no de patente 3: *Molecules and Cells* (*Mol. Cells*), vol. 7, páginas 64-71, 1997

(Problema técnico)

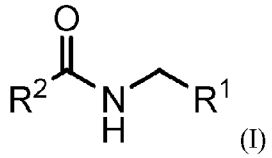
La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto heterocíclico que puede tener una acción antagonista sobre el receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B, y que se espera que sea útil como agente profiláctico o terapéutico para la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el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

(Sumario de la invención)

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.

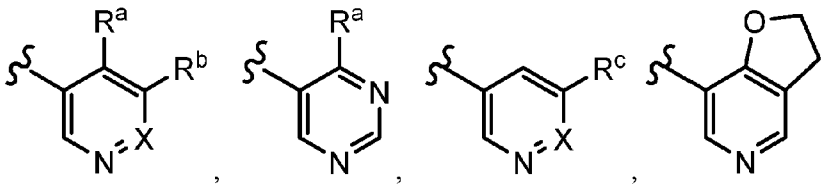
Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):

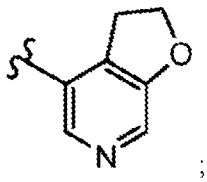


(I)

en donde
R^1 es



o



;

en donde

X es CH o un átomo de nitrógeno;
R^a es

(1) un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o

(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^b es

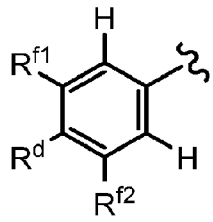
(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(4) un átomo de halógeno; y

R^c es

(1) un grupo alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(3) un átomo de halógeno; y

R^2 es

(1)



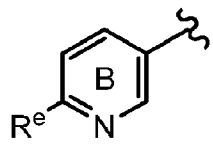
en donde

R^d es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(d) un grupo difluorometilo, o
(e) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,

(2)



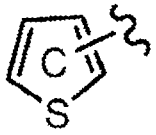
en donde

R^e es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo, o

(3)

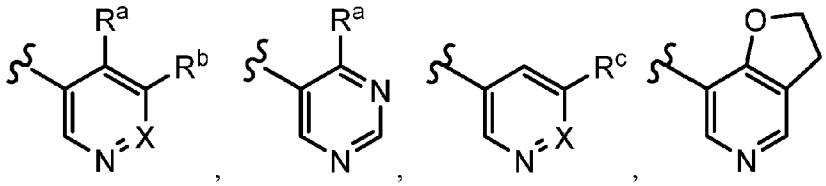


en donde
el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

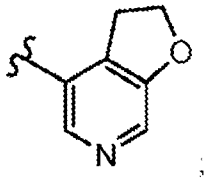
(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, y
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor,

o una sal del mismo (en ocasiones abreviado como "compuesto (I)" en la presente memoria descriptiva).

En algunas realizaciones, R^1 es



o



;

en donde

X es CH o un átomo de nitrógeno;
R^a es

(1) un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^b es

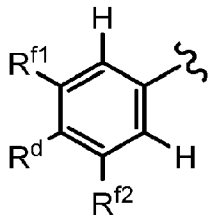
(1) un átomo de hidrógeno, o
(2) un átomo de halógeno; y

R^c es

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(2) un átomo de halógeno; y

R^2 es

(1)



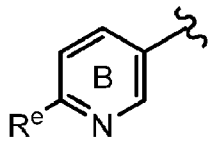
en donde

R^d es

(a) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo difluorometilo, o
(c) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro,

(2)



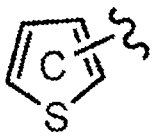
en donde

R^e es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(c) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con 1 - 5 átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, o

(3)



en donde
el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y
(b) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

o una sal del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende el compuesto del primer aspecto, o una sal del mismo.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un medicamento de acuerdo con el segundo aspecto, para su uso como agente profiláctico o terapéutico para la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

(Efectos ventajosos 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, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas periféricos de demencia y similares, y un medicamento que lo contiene.

(Descripción detallada de la invención)

Cualquier referencia en el presente documento a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos.

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 C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferentemente de 1 a 5, átomos de halógeno. 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 C_{6-14}" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

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

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

En la presente memoria descriptiva, 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]

(1) un átomo de halógeno,
(2) un grupo nitro,
(3) un grupo ciano,

(4) un grupo oxo,
(5) un grupo hidroxi,
(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(7) un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),
(8) un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi),
(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),
(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi, piperidiniloxi),
(11) un grupo alquil C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propanoiloxi),
(12) un grupo aril C_{6-14}-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
(13) un grupo alcoxi C_{1-6}-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
(14) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
(15) un grupo aril C_{6-14}-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
(16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),
(17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
(18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
(19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
(20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
(23) un grupo formilo,
(24) un grupo carboxi,
(25) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo opcionalmente halogenado,
(26) un grupo aril C_{6-14}-carbonilo,
(27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
(28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
(29) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,
(30) un grupo ariloxi C_{6-14}-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
(31) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
(32) un grupo carbamoílo,
(33) un grupo tiocarbamoílo,
(34) un grupo mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo,
(35) un grupo aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo),
(36) un grupo heterociclilcarbamoílo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoílo, tienilcarbamoílo),
(37) un grupo heterociclilcarbamoílo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoílo, piperidinilcarbamoílo),
(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14},
(40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
(41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
(43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
(44) un grupo amino,
(45) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
(46) un grupo mono o di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino),
(47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
(48) un grupo aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino),
(49) un grupo formilamino,
(50) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
(51) un grupo (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6}-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
(52) un grupo aril-carbonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
(53) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),
(54) un grupo aralquiloxi C_{7-16}-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),
(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
(56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
(57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(58) un grupo alquenilo C_{2-6},
(59) un grupo alquinilo C_{2-6},

(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10},
(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} y
(62) un grupo arilo C_{6-14}.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 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, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos condensados policíclicos (preferentemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferentes del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, 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.

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.

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 carbamoílo, un grupo tiocarbamoílo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoílo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-}

$_{6}$, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoílo".

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

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

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

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

Los ejemplos preferentes del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenilamino C_{2-6} (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquilamino C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o di-aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o di-aril C_{6-14}-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o di-aralquil C_{7-16}-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterociclilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterociclilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi C_{1-6}-carbonilamino (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil C_{1-6}-carbamoil)amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil C_{7-16}-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C_{1-6})(alquilcarbonil C_{1-6})amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C_{1-6})(aril C_{6-14}-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

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

de sustituyentes A".

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

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

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

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

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

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

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

etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

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

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo C_{1-2}" es, por ejemplo, el "grupo alquilo C_{1-6}" mencionado anteriormente que tiene 1 - 2 átomos de carbono, el "grupo alquilo C_{1-3}" es, por ejemplo, el "grupo alquilo C_{1-6}" mencionado anteriormente que tiene 1 - 3 átomos de carbono, y el "grupo alquilo C_{2-6}" es, por ejemplo, el "grupo alquilo C_{1-6}" mencionado anteriormente que tiene 2-6 átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo cicloalquilo C_{3-6}" es, por ejemplo, el "grupo cicloalquilo C_{3-10}" mencionado anteriormente que tiene 3 - 6 átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo cicloalquiloxi C_{3-6}" es, por ejemplo, el "grupo cicloalquiloxo C_{3-10}" mencionado anteriormente que tiene 3 - 6 átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-5 (preferentemente 1 - 3) átomos de flúor mencionado anteriormente, el "grupo alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-5 (preferentemente 1 - 3) átomos de flúor mencionado anteriormente, "un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-5 (preferentemente 1 - 3) átomos de flúor mencionado anteriormente.

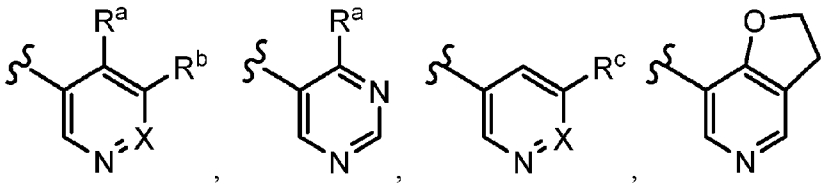
En la presente memoria descriptiva, el "grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 - 5 (preferentemente 1-3) átomos de flúor mencionado anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 - 5 (preferentemente 1-3) átomos de flúor mencionado anteriormente.

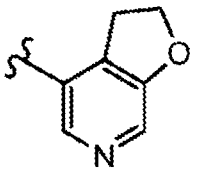
En la presente memoria descriptiva, el "grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 - 5 (preferentemente 1-3) átomos de flúor mencionado anteriormente.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor" significa, por ejemplo, el grupo alquilo C_{1-2} sustituido con 1-5 (preferentemente 1 - 3) átomos de flúor mencionado anteriormente.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.
R^1 es



o



;

en donde

X es CH o un átomo de nitrógeno;

R^a es

(1) un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^b es

(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(4) un átomo de halógeno; y

R^c es

(1) un grupo alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(3) un átomo de halógeno.

X es preferentemente CH.

R^a es preferentemente

(1) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, más preferentemente,

(1) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), o
(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropiloxi).

R^b es preferentemente

(1) un átomo de hidrógeno, o
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), más preferentemente,

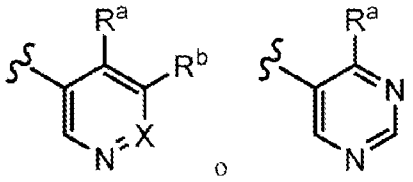
(1) un átomo de hidrógeno, o
(2) un átomo de flúor.

R^c es preferentemente

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de bromo).

R^1 es preferentemente



o

en donde cada grupo es como se ha definido anteriormente,
X es preferentemente CH;
R^a es preferentemente

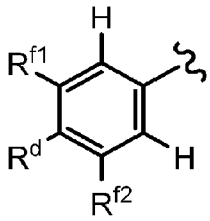
(1) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), o
(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropiloxi); y

R^b es preferentemente

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

R^2 es

(1)



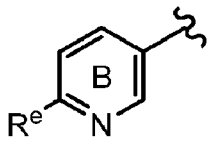
en donde

R^d es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(d) un grupo difluorometilo, o
(e) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,

(2)



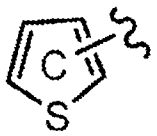
en donde

R^e es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo, o

(3)



en donde

el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, y
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor.

R^d es preferentemente

(a) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo difluorometilo, o
(c) un grupo trifluorometilo, más preferentemente, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

R^{f1} y R^{f2} son preferentemente cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente, cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
R^e es preferentemente

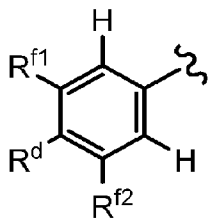
(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(c) un grupo alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo, etilo) sustituido con 1 - 5 átomos de flúor, más preferentemente, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

El anillo B preferentemente está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.
El anillo C preferentemente está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

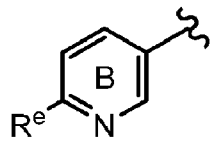
(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y
(b) un grupo alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

R^2 es preferentemente

(1)

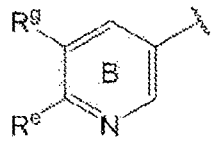


en donde cada grupo es como se ha definido anteriormente, o
(2)



en donde cada grupo es como se ha definido anteriormente,

R^d es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;
R^{f1} y R^{f2} son preferentemente cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
R^e es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;
el anillo B preferentemente está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.
R^2 es además preferentemente

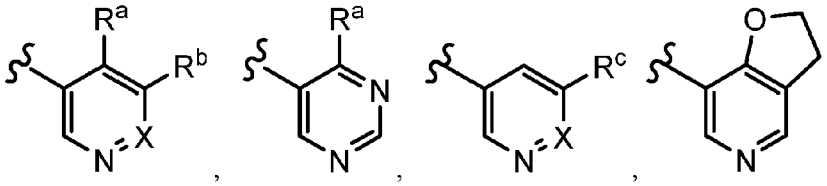


en donde R^g es un átomo de flúor o un átomo de cloro, y R^e es como se ha definido anteriormente,
R^g es preferentemente un átomo de flúor;
R^e es preferentemente un grupo alcoxi C_{1-6} (preferentemente grupo metoxi) sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

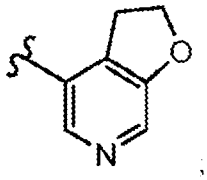
Los ejemplos preferentes del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto I-1]

El compuesto (I), en donde R^1 es



o



en donde

X es CH o un átomo de nitrógeno;
R^a es

(1) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^b es

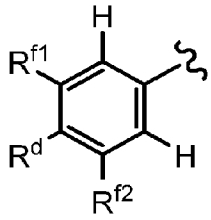
(1) un átomo de hidrógeno, o
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro);

R^c es

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de bromo);

R^2 es

(1)



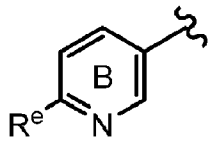
en donde

R^d es

(a) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo difluorometilo, o
(c) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

(2)



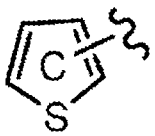
en donde

R^e es

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(c) un grupo alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo, etilo) sustituido con 1 - 5 átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, o

(3)



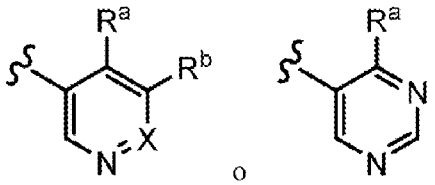
en donde
el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y
(b) un grupo alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo) sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

[Compuesto I-2]

El compuesto (I), en donde

R^1 es



X es CH;
R^a es

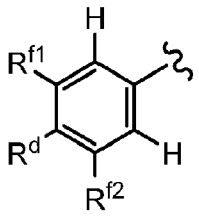
(1) un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo),
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi), o
(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropiloxi);

R^b es

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

R^2 es

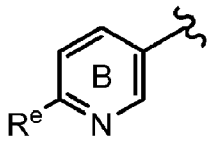
(1)



en donde

R^d es un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;
R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor, o

(2)



en donde

R^e es un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; y
el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

Los ejemplos específicos de compuesto (I) incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-124 que se mencionan a continuación.

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.

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.

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

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.

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.

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).

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, pivoiloximetilación o t-butilación);
- un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi del compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi del compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación);
- 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*.

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).

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, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I) y similares.

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.

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

Además, el compuesto (I) puede ser un cocristal o una sal de cocristal farmacéuticamente aceptables. En este caso, el cocristal o la sal de cocristal 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 cocristal y la sal de cocristal pueden producirse mediante un método de cocristalización conocido *per se*.

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, pórcido, mono) como agente para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan a continuación.

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.

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.

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

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

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

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

Los ejemplos preferentes del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estealtrietanolamina, 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 polioxietileno.

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

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

Los ejemplos preferentes del agente lenitivo incluyen alcohol bencílico.

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

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

Los ejemplos preferentes del colorante incluyen colorantes de alquitrán alimentario acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorantes alimentarios rojos números 2 y 3, colorante alimentario amarillo N.º 4 y 5, colorante alimentario azul N.º 1 y 2 y similares), colorantes 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.

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).

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.

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.

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.

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.

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

Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metracrílico 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.

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.

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.

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 influjo intracelular de iones de calcio (Ca^{2+}) inducido por ácido glutámico).

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.

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.

Puesto que se espera que el compuesto de la presente invención muestre una baja toxicidad (por ejemplo, cardiotoxicidad, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar, carcinogenicidad) y menos efectos secundarios (por ejemplo, efecto secundario psicotomimético), puede usarse como

agente profiláctico o terapéutico, o como agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos.

Se espera que el compuesto de la presente invención muestre una baja mutagenicidad en el ensayo de Ames y una baja acción inhibidora del hERG (Gen Relacionado con el Éter-a-go-go humano). Además, se espera que el compuesto de la presente invención muestre una baja excreción extracerebral a través del transportador BCRP (Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama) y una estabilidad superior frente al metabolismo por conjugación.

Se espera además que el compuesto de la presente invención sea superior en transferibilidad intracerebral.

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 mayor (incluyendo depresión mayor intratable, depresión resistente al tratamiento), trastorno depresivo menor, depresión bipolar, 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 (lo anterior en ocasiones se indica simplemente como "depresión" en la presente memoria descriptiva), trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), delirios, síntomas periféricos de demencia (síntomas mentales o anomalías del comportamiento), ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, neurosis 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 compulsiva, epilepsia, síndrome de epilepsia refractaria en niños, síndrome de West, estado mental disfórico, anomalía emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, desmayos, adicción, bajo deseo sexual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA), 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,

(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 postencefalítico, 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, 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, y similares,
(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 estreptomicina, 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, 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, encefalopatía hepática, 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, lupus eritematoso sistémico, 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 y similares.

En particular, el compuesto de la presente invención puede ser útil para la profilaxis o el tratamiento de la depresión (incluyendo la depresión mayor, la depresión mayor intratable, la depresión resistente al tratamiento y similares), el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

La depresión y el trastorno bipolar son enfermedades que muestran un estado de depresión o un estado de depresión y un estado maníaco a largo plazo. En los últimos años, se ha descubierto que la administración intravenosa única 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.

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 Ifenprodil como antagonista de un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B (*Pain*, vol. 153, págs. 1022-1029, 2012). 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).

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).

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 β amiloide, 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)metil-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 japonesa de la solicitud internacional de patente N.º 11-514333), PPI-558 (Publicación nacional japonesa 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), 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 monoaminooxidasa (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, la deambulación y similares que acompañan al progreso de la demencia (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 antirreumáticos 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, sildenafilo (citrato)), agonista de dopamina (por ejemplo, apomorfina), fármacos antiarrítmicos (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 clomipramina, clorhidrato de mianserina, maleato de setiptilina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, oxalato de escitalopram, clorhidrato de sertralina, hidrato de clorhidrato de paroxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, desvenlafaxine, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de bupropión, 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-HT_3 (ciamemazina, etc.), inhibidor β no selectivo del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato

de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H_1, antagonista de CRF, otros ansiolíticos (meprobamato, etc.), antagonista de taquicinina, medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de adrenalina β3 (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor de GAT-1, 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, ketamina, esketamina, etc.), agonista del receptor periférico de benzodiacepinas, antagonista del receptor de vasopresina, inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista de opioides, agonista de opioides, uridina, agonista del receptor del ácido nicotínico, hormona tiroidea, hormona estimulante tiroidea (TSH), hormona liberadora de la hormona estimulante tiroidea (TRH), inhibidor de la MAO (sulfato de fenelzina, 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, 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 la anomalía lipídica, tal como un fármaco para reducir el colesterol (estatinas, etc., fibrato, 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 método de tratamiento en el campo psiquiátrico sin usar fármacos.

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.

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).

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),
(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,
(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".

Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el 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 (el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden formar una preparación única, o preparaciones diferentes), o pueden administrarse en momentos diferentes. Cuando se administran con un desfase de tiempo, el orden de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante puede ser cualquiera. Además, el compuesto de la presente invención se puede administrar después de administrar el fármaco concomitante de forma continua durante un período determinado.

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.

La dosificación 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.

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

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 de la presente invención y similares.

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*.

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.

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.

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.

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).

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.

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.

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.

alcoholes: metanol, etanol, alcohol *terc*-butílico, 2-metoxietanol y similares;
éteres: dietil éter, difenil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;
hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;
amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;
hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;
nitrilos: acetonitrilo y similares;
sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;
ésteres: acetato de etilo y similares;
cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y
agua.

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.

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-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;
alcóxidos de metal: etóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y similares;
hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;
amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametil disilazida de litio y similares; y
litios orgánicos: n-butil-litio y similares.

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.

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.

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.); *Shinjikken Kagaku Kouza* (Cursos de química experimental), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); *Fine Organic Chemistry rev.* 2ª edición (L. F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. *Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence* (Hideo Togo, Kodansha); *ORGANIC SYNTHESES 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); *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.

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.

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, tetrahidropiranil 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.

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.

Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de la cetona incluyen grupos protectores de cetal tales como dimetil cetal y similares; grupos protectores de cetal 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.

Los ejemplos del grupo protector de tiol incluyen grupos protectores de éter tales como bencil tioéter y similares; grupos protectores de ester 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.

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 trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción y similares.

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.

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 *terc*-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.

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 benzoílo y similares. Además, los ejemplos del agente de reacción radicalaria que ha de usarse incluyen tributil estanano, tristrimetilsililsilano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

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.

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.

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 un agente 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.

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.

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, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

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 alquil 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.

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.

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.

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-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsilil azida y el ácido de Lewis y similares.

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 aldehídos 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 amoníaco, aminas primarias tales como metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.

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 fosfinas tales como trifenilfosfina, tributilfosfina y similares como los reactivos.

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 N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida (WSC·HCl) 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; haloformiatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; 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.

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(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) y similares; compuestos de níquel, tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III) y similares; 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.

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.

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.

Cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxi 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, oxicloruro 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.

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 trietilfosfito, tri(isopropil)fosfito y similares.

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.

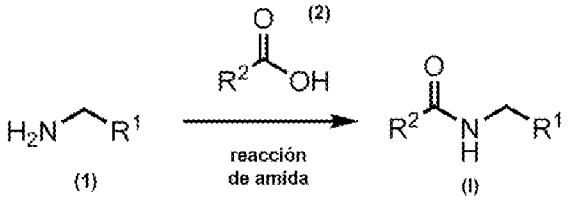
Cuando se realiza una reacción de hidrólisis en cada etapa, se usa un ácido o una base como reactivo. Además, cuando se realiza una reacción de hidrólisis ácida del éster *terc*-butílico, en ocasiones se añaden ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar reductoramente el catión *terc*-butilo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

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, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

Los compuestos de partida utilizados en las siguientes etapas de producción respectivas pueden producirse mediante un método conocido en sí.

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

[Etapa de producción A]



en donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente.

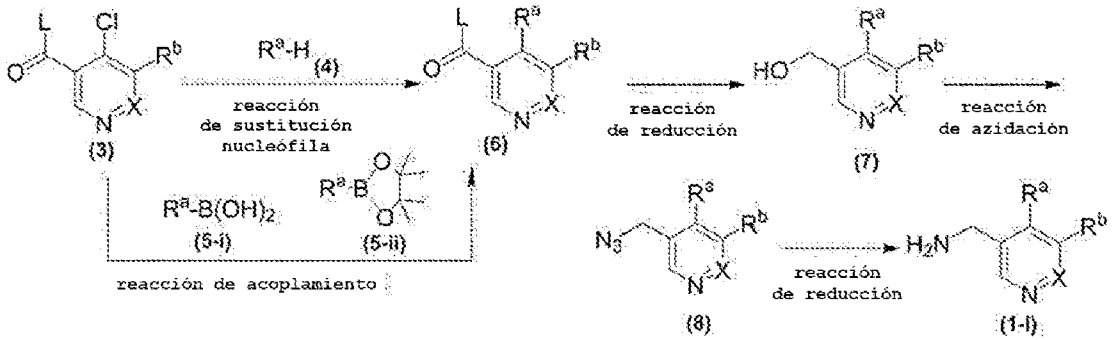
El compuesto (I) puede producirse mediante una reacción de amidación del compuesto (1) con el compuesto (2).

El compuesto (1) puede producirse mediante las siguientes Etapas de producción B - I o un método análogo a las mismas.

El compuesto (2) puede producirse mediante un método de producción conocido en sí.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-i) puede producirse a partir del compuesto (3) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción B.

[Etapa de producción B]



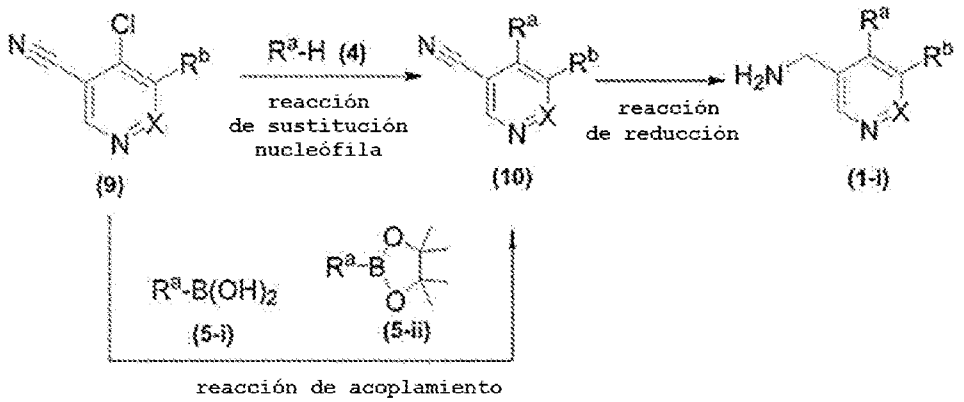
en donde L es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-6}, y X, R^a y R^b son como se han definido anteriormente.

El compuesto (6) puede producirse sometiendo el compuesto (3) a una reacción de sustitución nucleófila junto con el

compuesto (4). El compuesto (6) también puede producirse sometiendo el compuesto (3) a una reacción de acoplamiento junto con el compuesto (5-i) o el compuesto (5-ii). El compuesto (7) puede producirse sometiendo el compuesto (6) a una reacción de reducción. El compuesto (8) puede producirse sometiendo el compuesto (7) a una reacción de azidación. El compuesto (1-i) puede producirse sometiendo el compuesto (8) a una reacción de reducción. Como el reactivo que ha de usarse, puede mencionarse trifenilfosfina y similares.

Además, el compuesto (1-i) también puede producirse a partir del compuesto (9) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción C.

[Etapa de producción C]

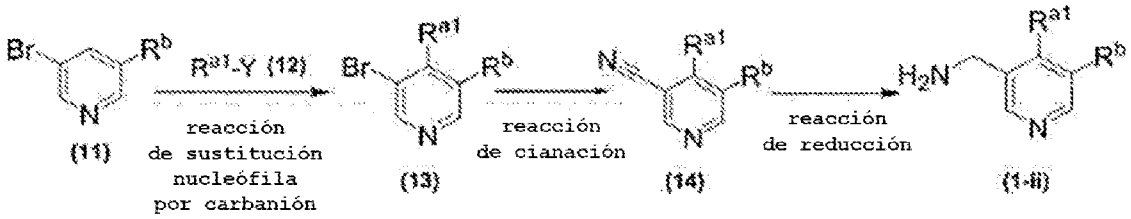


en donde X, R^a y R^b son como se han definido anteriormente.

El compuesto (10) puede producirse sometiendo el compuesto (9) a una reacción de sustitución nucleófila junto con el compuesto (4). El compuesto (10) también puede producirse sometiendo el compuesto (9) a una reacción de acoplamiento junto con el compuesto (5-i) o el compuesto (5-ii). El compuesto (1-i) puede producirse sometiendo el compuesto (10) a una reacción de reducción. Como el reactivo que ha de usarse, pueden mencionarse níquel Raney (marca registrada), hidrato de cloruro de cobalto (II) y similares.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-ii) puede producirse a partir del compuesto (11) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción D.

[Etapa de producción D]

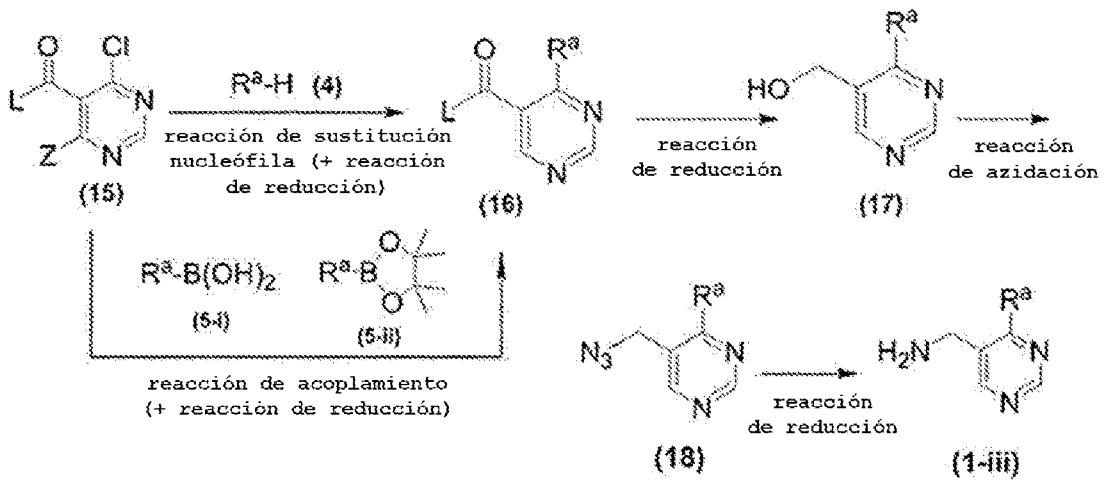


en donde Y es un átomo de halógeno, R^{a1} es un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y R^b es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (13) puede producirse sometiendo el compuesto (11) a una reacción de sustitución nucleófila mediante carbanión con el compuesto (12). El compuesto (14) puede producirse sometiendo el compuesto (13) a una reacción de cianación. Como el reactivo de cianación que ha de usarse, puede mencionarse cianuro de cinc y similares. Como catalizador metálico que ha de usarse, puede mencionarse tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y similares. El compuesto (1-ii) puede producirse sometiendo el compuesto (14) a una reacción de reducción.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-iii) puede producirse a partir del compuesto (15) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción E.

[Etapa de producción E]

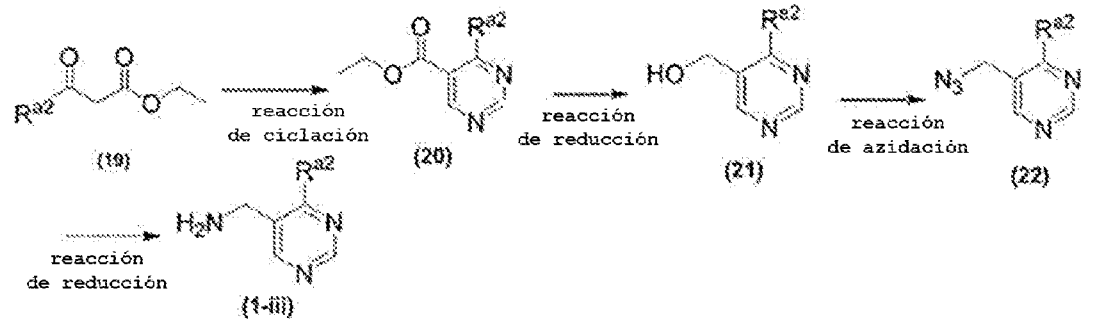


en donde L es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-6}, Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y R^a es como se ha definido anteriormente.

Cuando Z es un átomo de hidrógeno, el compuesto (16) puede producirse sometiendo el compuesto (15) a una reacción de sustitución nucleófila junto con el compuesto (4). El compuesto (16) también puede producirse sometiendo el compuesto (15) a una reacción de acoplamiento junto con el compuesto (5-i) o el compuesto (5-ii). Cuando Z es un átomo de cloro, el compuesto (16) puede producirse mediante una reacción de sustitución nucleófila del compuesto (15) y el compuesto (4), seguida de una reacción de reducción o una reacción de acoplamiento del compuesto (15) y el compuesto (5-i) o el compuesto (5-ii), seguida de una reacción de reducción. El compuesto (17) puede producirse mediante una reacción de reducción del compuesto (16). El compuesto (18) puede producirse sometiendo el compuesto (17) a una reacción de azidación. El compuesto (1-iii) puede producirse sometiendo el compuesto (18) a una reacción de reducción.

Además, el compuesto (1-iii) también puede producirse a partir del compuesto (19) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción F.

[Etapa de producción F]

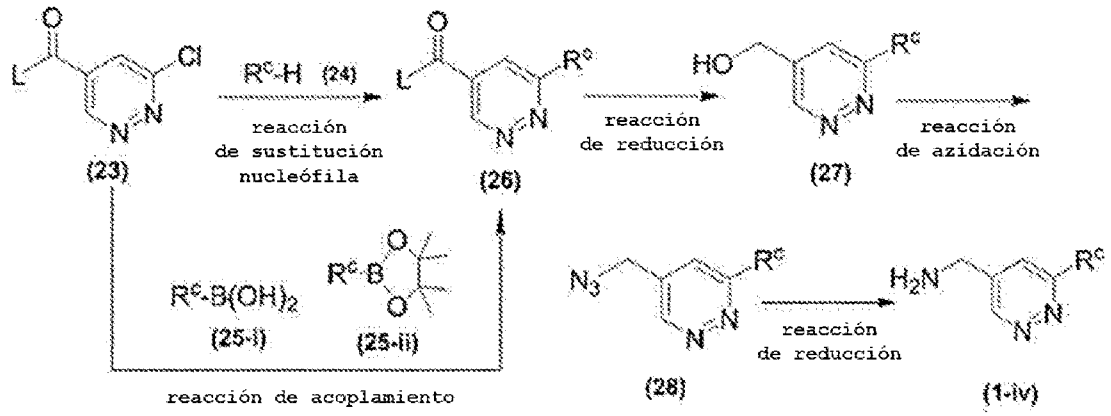


en donde R^{a2} es un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

El compuesto (20) puede producirse sometiendo el compuesto (19) a una reacción de ciclación usando clorhidrato de formamidina. El compuesto (21) puede producirse sometiendo el compuesto (20) a una reacción de reducción. El compuesto (22) puede producirse sometiendo el compuesto (21) a una reacción de azidación. El compuesto (1-iii) puede producirse sometiendo el compuesto (22) a una reacción de reducción.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-iv) puede producirse a partir del compuesto (23) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción G.

[Etapa de producción G]



en donde L es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_{1-6}, y R^c es como se ha definido anteriormente.

El compuesto (26) puede producirse sometiendo el compuesto (23) a una reacción de sustitución nucleófila junto con el compuesto (24). El compuesto (26) también puede producirse sometiendo el compuesto (23) a una reacción de acoplamiento junto con el compuesto (25-i) o el compuesto (25-ii). El compuesto (27) puede producirse sometiendo el compuesto (26) a una reacción de reducción. El compuesto (28) puede producirse sometiendo el compuesto (27) a una reacción de azidación. El compuesto (1-iv) puede producirse sometiendo el compuesto (28) a una reacción de reducción.

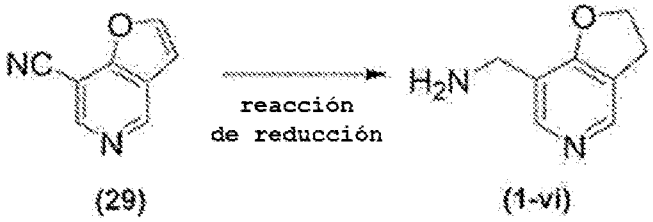
Entre los compuestos (1), el compuesto (1-v) puede producirse mediante un método de producción similar a la Etapa de producción D.



en donde R^c es como se ha definido anteriormente.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-vi) puede producirse a partir del compuesto (29) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción H.

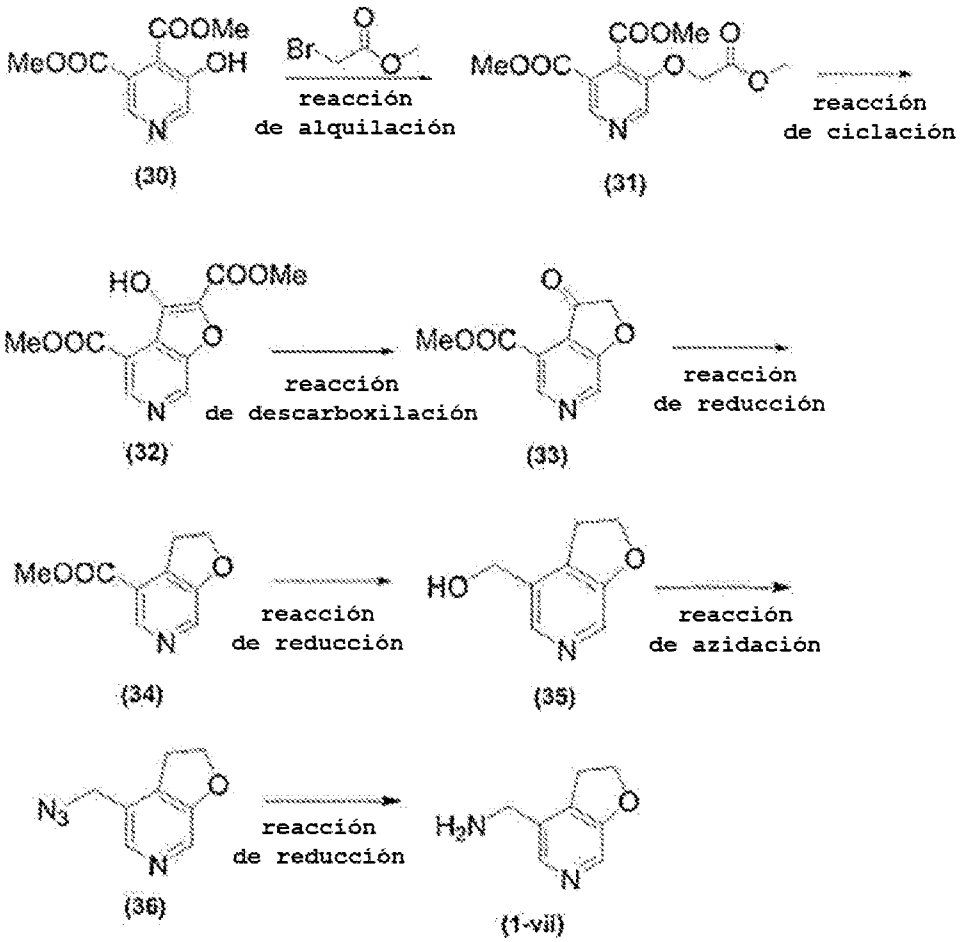
[Etapa de producción H]



El compuesto (1-vi) puede producirse sometiendo el compuesto (29) a una reacción de reducción.

Entre los compuestos (1), el compuesto (1-vii) puede producirse a partir del compuesto (30) de acuerdo con la siguiente Etapa de producción I.

[Etapa de producción I]



El compuesto (31) puede producirse sometiendo el compuesto (30) a una reacción de alquilación junto con bromoacetato de metilo. El compuesto (32) puede producirse sometiendo el compuesto (31) a una reacción de ciclación. Como la base que ha de usarse para la reacción de ciclación, puede mencionarse metóxido de sodio y similares. El compuesto (33) puede producirse sometiendo el compuesto (32) a una reacción de descarboxilación. Como el reactivo que ha de usarse para la reacción de descarboxilación, pueden mencionarse ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares. El compuesto (34) puede producirse sometiendo el compuesto (33) a una reacción de reducción. El compuesto (35) puede producirse sometiendo el compuesto (34) a una reacción de borilación. El compuesto (36) puede producirse sometiendo el compuesto (35) a una reacción de azidación. El compuesto (1-vii) puede producirse sometiendo el compuesto (36) a una reacción de reducción.

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.

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.

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*.

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*.

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.

[Ejemplo]

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.

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.

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, también se usó 60 F_{254} 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.

Para el análisis de RMN de ^{1}H, se usaron el software ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos muy suaves para protones de un grupo hidroxi, un grupo amino y similares no se describen en ocasiones.

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.

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 Kα como fuente de radiación. Las condiciones de medición fueron las siguientes.

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.

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

pf: punto de fusión
EM: espectro de masas
M: concentración molar
N: normalidad
$CDCl_3$: deuterocloroformo
DMSO-d_6: sulfóxido de deuterodimetilo
RMN de ^{1}H: resonancia magnética nuclear de protón
CL/EM: cromatografía de líquidos-espectrómetro de masas
IEN: ionización por electronebulización
APCI: ionización química a presión atmosférica
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
DPPA: difenilfosforil azida
TFA: ácido trifluoroacético
DIPEA: N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMA: N,N-dimetilacetamida
DMF: N,N-dimetilformamida
HOBt: 1H-benzotriazol-1-ol

HOBt ● H_2O: hidrato de 1H-benzotriazol-1-ol
THF: tetrahidrofurano
WSC ● HCl: Clorhidrato de N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida
Boc_2O: dicarbonato de di-*terc*-butilo
DBU: 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
TEA: trietilamina
$Pd(PPh_3)_4$: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

Ejemplo 5

6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-metoxipiridin-3-il)metanamina (1,00 g), ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxílico (1,499 g), WSC(HCl) (2,081 g), HOBt (1,174 g), trietilamina (3,03 ml) y DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1,870 g).
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (3H, s), 4,46 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,51-8,07 (1H, m), 8,27-8,36 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,08 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ejemplo 6

6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

A) 5-fluoro-4-metoxipiridin-3-carbaldehído

A una solución de 4-cloro-5-fluoronicotinaldehído (1,15 g) en metanol (20 ml) se le añadió una solución en metanol de metóxido de sodio al 28 % (2,086 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,880 g).
EM: 156,1.

B) (5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metanol

Una mezcla de 5-fluoro-4-metoxipiridin-3-carbaldehído (875 mg), etanol (10 ml) y tetrahidroborato de sodio (235 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (800 g).
EM: 158,1.

C) 3-(azidometil)-5-fluoro-4-metoxipiridina

A una mezcla de (5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metanol (800 mg), DBU (1,611 mg) y THF (20 ml) se le añadió DPPA (2,299 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (927 mg).
EM: 183,1.

D) 1-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metanamina

Una mezcla de 3-(azidometil)-5-fluoro-4-metoxipiridina (910 mg), trifenilfosfina (1572 mg), THF (10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (506 mg).
EM: 157,1.

E) 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metanamina (500 mg), ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxílico (663 mg), WSC(HCl) (921 mg), HOBt (519 mg), trietilamina (1,339 ml) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (820 mg).
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,09 (3H, d, J = 4,1 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,52-8,07 (1H, m), 8,26-8,39 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,16 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ejemplo 12

6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida

A) 4-cloro-6-metoxipirimidin-5-carbaldehído

A una mezcla de 4,6-dicloropirimidin-5-carbaldehído (10 g) y metanol (500 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (5,22 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo, 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 sodio 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 (5,20 g).
EM: $[M+H]^+$ 173,1.

B) 4-metoxipirimidin-5-carbaldehído

Una mezcla de 4-cloro-6-metoxipirimidin-5-carbaldehído (5,2 g), trietilamina (5,04 ml), paladio al 10 % sobre carbono (húmedo al 50 %) (0,5 g) y etanol (200 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión normal a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido 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 sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,1 g).
EM: $[M+H]^+$ 139,1.

C) (4-metoxipirimidin-5-il)metanol

A una mezcla de 4-metoxipirimidin-5-carbaldehído (3,1 g) y metanol (100 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,274 g) en pequeñas porciones a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,46 g). EM: $[M+H]^+$ 141,1.

D) 1-(4-metoxipirimidin-5-il)metanamina

A una solución de (4-metoxipirimidin-5-il)metanol (2,46 g) en tolueno (100 ml) se le añadieron DPPA (5,67 ml) y DBU (5,29 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar 5-(azidometil)-4-metoxipirimidina en forma de un producto en bruto. A una solución del producto en bruto (2,9 g) en THF (100 ml) y agua (25 ml) se le añadió trifenilfosfina (5,30 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (2,25 g).
EM: $[M+H]^+$ 140,1.

E) 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 6-bromo-5-fluoropiridin-3-carboxílico (1,47 g), 1-(4-metoxipirimidin-5-il)metanamina (1 g), WSC(HCl) (1,55 g), HOBt (1,10 g) y DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1,53 g).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,99 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,80 (1H, t, J = 71,4 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 10,6, 1,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,72 (1H, s), 9,14 (1H, t a, J = 5,1 Hz).

Ejemplo 18

6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

A) 1-(4-metilpiridin-3-il)metanamina

A una mezcla de 4-metilnicotinonitrilo (2,5 g), cloruro de cobalto (II) 6 hidrato (2,52 g) y metanol (80 ml) se le añadió borohidruro de sodio (5,60 g) en pequeñas porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla a 0 °C y se añadieron acetato de etilo. solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y salmuera saturada. El material insoluble se retiró mediante filtración, se añadió sulfato de sodio anhidro al filtrado y el material insoluble se retiró mediante filtración nuevamente. Al filtrado se le añadieron acetato de etilo e isopropanol. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (820 mg).

EM: $[M+H]^+$ 123,2.

B) 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 6-bromo-5-fluoropiridin-3-carboxílico (1000 mg), 1-(4-metilpiridin-3-il)metanamina (767 mg), HATU (2387 mg) y THF (12 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,53 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 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 agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1050 g).
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,39 (3H, s), 4,68 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,50 (1H, s a), 7,14 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,49 (1H, t, J = 72,9 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 9,4, 1,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39-8,43 (2H, m).

Ejemplo 19

N-{[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida

A) 4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de clorhidrato de formamidina (1:1) (31,4 g), (2-etoximetileno)malonato de dietilo (78 ml) y etanol (200 ml) se le añadió gota a gota una solución en etanol de etóxido de sodio al 20 % (133 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y se añadió una solución en etanol de etóxido de sodio al 20 % (133 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. La solución acuosa obtenida se lavó con dietil éter y la capa acuosa se acidificó (pH = 3) con ácido clorhídrico 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (48,74 g).
EM: $[M+H]^+$ 169,1.

B) 4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo

A tricloruro fosfórico (56,5 ml) se le añadió 4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g) en pequeñas porciones a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y agua a 0 °C 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 (5,78 g). EM: $[M+H]^+$ 187,1.

C) 4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-carboxilato de etilo

A una mezcla de 4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (3,50 g), ciclopropanol (1,198 g) y THF (70 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de *terc*-butóxido de potasio (2,53 g) y THF (35 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 (3,082 g).
EM: $[M+H]^+$ 209,2.

D) [4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (182 mg) y THF (15 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de 4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-carboxilato de etilo (500 mg) y THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a -40 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a -40 °C durante 1 hora y se añadió 10 hidrato de sulfato de sodio (1,547 g). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (547 mg) y THF (30 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de 4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,00 g) y THF (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a -40 °C. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a -40 °C durante 1 hora y se añadió 10 hidrato de sulfato de sodio (4,64 g). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. Las dos mezclas obtenidas se combinaron, el material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se evaporó 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 (627 mg).
EM: $[M+H]^+$ 167,2.

E) 5-(azidometil)-4-(ciclopropiloxi)pirimidina

Una mezcla de [4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metanol (700 mg), DPPA (1391 mg), DBU (962 ml) y agua (70 ml) se

agitó a 60 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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 (694 mg).
EM: $[M+H]^+$ 192,2.

F) 1-[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metanamina

Una mezcla de 5-(azidometil)-4-(ciclopropiloxi)pirimidina (690 mg), trifenilfosfina (1420 mg), THF (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (578 mg).
EM: $[M+H]^+$ 166,3.

G) N-{[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de 1-[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metanamina (550 mg) y acetonitrilo (20 ml) se le añadieron ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxílico (690 mg), HATU (1519 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,872 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió al residuo solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 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). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (943 g).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65-0,89 (4H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,39-4,47 (1H, m), 7,80 (1H, t, J = 71,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 10,6, 1,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,75 (1H, s), 9,06 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ejemplo 21

5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxílico (169 mg), 1-(4-metoxipirimidin-5-il)metanamina (100 mg), WSC(HCl) (165 mg), HOBt (117 mg) y DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (109 g).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,99 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,52-8,08 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,72 (1H, s), 9,14 (1H, t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 22

3-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida

Una mezcla de ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico (322 mg), 1-(4-metoxipirimidin-5-il)metanamina (200 mg), WSC(HCl) (276 mg), HOBt (194 mg) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (355 mg).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,99 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,71 (1H, td, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,81-7,89 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 11,3, 1,9 Hz), 8,43 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 24

6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida

B) (4-etoxipirimidin-5-il)metanol

A una solución de 4-etoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (1,06 g) en THF (50 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,205 g) en atmósfera de nitrógeno a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a -40 °C durante 1 hora y se añadió 10 hidrato de sulfato sodio (1,741 g). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se retiró mediante filtración 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 (440 mg).
EM: $[M+H]^+$ 155,2.

C) 5-(azidometil)-4-etoxipirimidina

Una mezcla de (4-etoxipirimidin-5-il)metanol (440 mg), DBU (0,860 ml), DPPA (0,920 ml) y tolueno (30 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (470 mg).
EM: $[M+H]^+$ 180,2.

D) 1 -(4-etoxipirimidin-5-il)metanamina

Una mezcla de 5-(azidometil)-4-etoxipirimidina (470 mg), trifenilfosfina (1376 mg), agua (4 ml) y THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (390 mg).
EM: $[M+H]^+$ 154,2.

E) 6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 1-(4-etoxipirimidin-5-il)metanamina (180 mg), HATU (536 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,821 ml), ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxílico (243 mg) y DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, 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) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se lavó con hexano y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (270 mg).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,35-4,53 (4H, m), 7,80 (1H, t, J = 71,6 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 10,6, 1,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,69 (1H, s), 9,11 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ejemplo 40

6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

A) 5-fluoro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo

Una mezcla de cianuro de cobre (I) (3,11 g), 3-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina (3,3 g) y DMF (100 ml) se mezcló a 140 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de la cantidad. A la mezcla se le añadieron amoníaco acuoso al 20 % y 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 (1,26 g).
EM: $[M+H]^+$ 137,2.

B) 1-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanamina

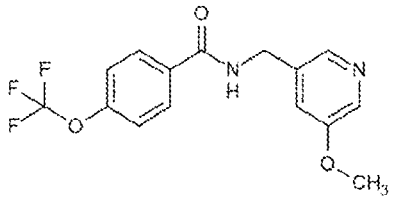
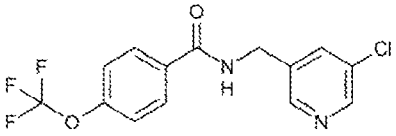
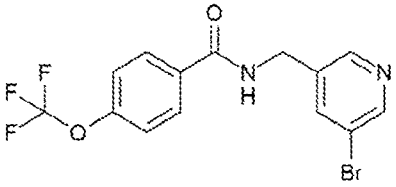
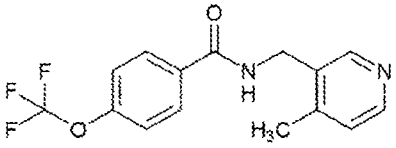
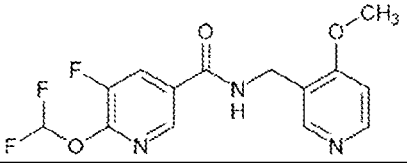
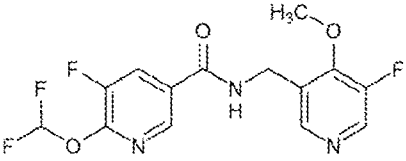
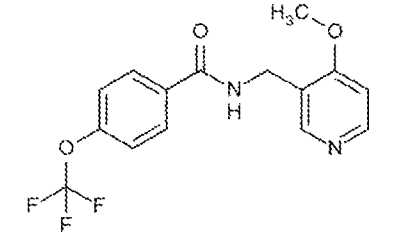
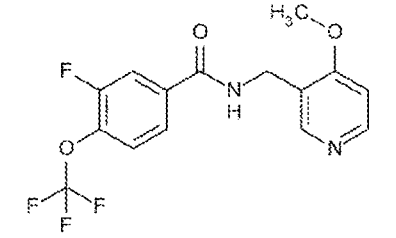
Una mezcla de cobalto Raney (marca registrada) (OFT MS, Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) (567 mg), 5-fluoro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (1,26 g) y una solución en metanol de amoníaco 7 M (30 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno 5 MPa a 70 °C durante 3 horas. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,26 g).
EM: $[M+H]^+$ 141,1.

C) 6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida

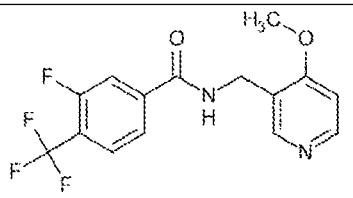
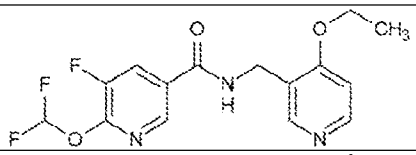
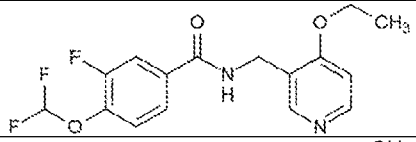
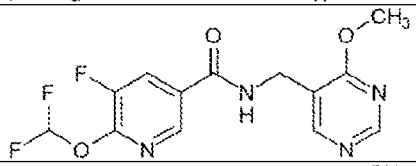
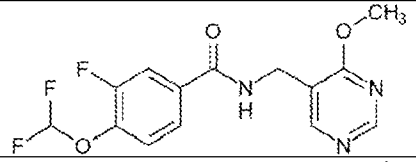
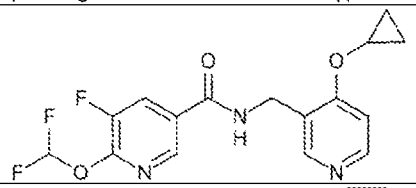
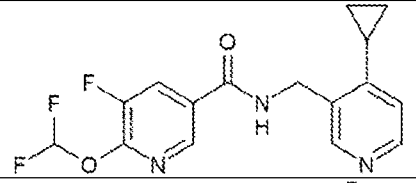
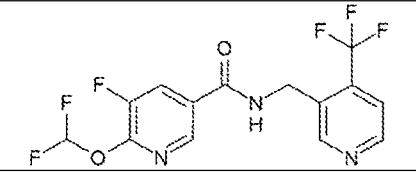
Una mezcla de 1-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanamina (600 mg), HATU (1953 mg), N,N-diisopropiletilamina (1,495 ml), ácido 6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxílico (887 mg) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hora. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con 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). El sólido obtenido se lavó con hexano y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (590 mg).
RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (3H, d, J = 1,5 Hz), 4,55 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,80 (1H, t, J = 71,6 Hz), 8,28-8,34 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,17 (1H, t a, J = 5,3 Hz).

Los compuestos del Ejemplo se muestran en las siguientes Tablas. En las Tablas, EM muestra los valores medidos. Los compuestos de los Ejemplos 1 - 124 de las siguientes Tablas se produjeron de acuerdo con los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente o métodos análogos a los mismos.

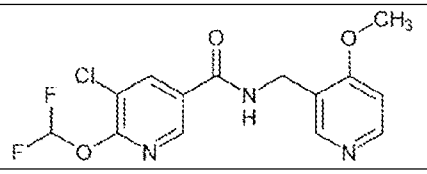
[Tabla 1-1]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
1	N-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida		base libre/ácido	
2	N-[(5-cloropiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida		base libre/ácido	
3	N-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida		base libre/ácido	
4	N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida		base libre/ácido	310,9
5	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	328,1
6	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	346,1
7	N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)benzamida		base libre/ácido	327,1
8	3-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	345,0

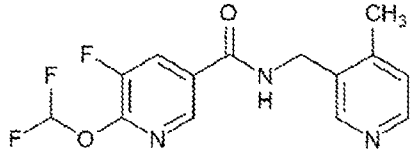
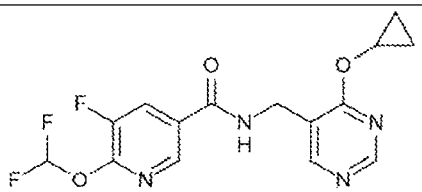
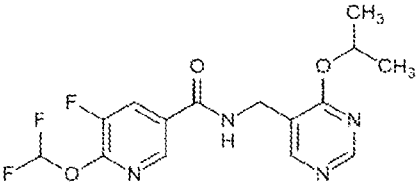
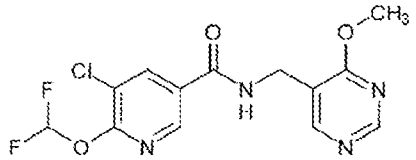
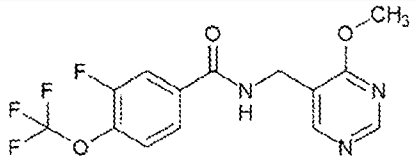
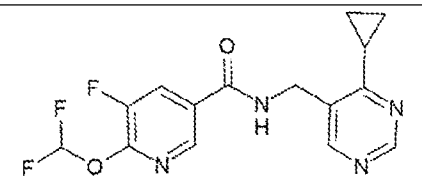
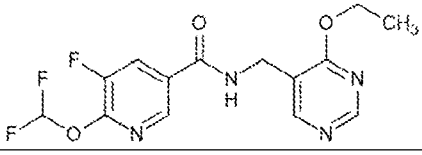
[Tabla 1-2]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
9	3-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)benzamida		base libre/ácido	329,1
10	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	342,1
11	4-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipiridin-3-il)metil]-3-fluorobenzamida		base libre/ácido	341,1
12	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	329,1
13	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida		base libre/ácido	328,1
14	N-{[4-(ciclopropiloxi)-piridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	354,1
15	N-[(4-ciclopropilpiridin-3-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	338,1
16	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	364,1

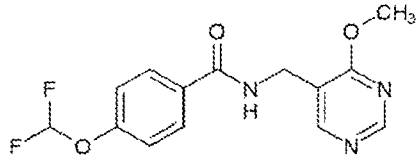
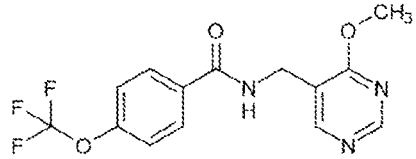
[Tabla 1-3]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
17	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	344,1

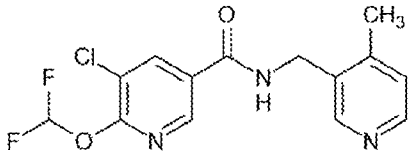
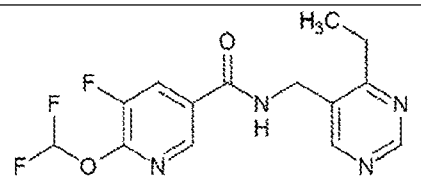
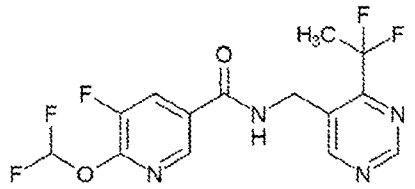
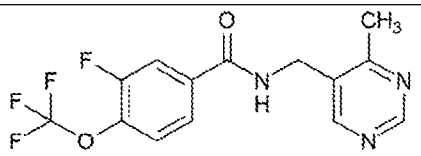
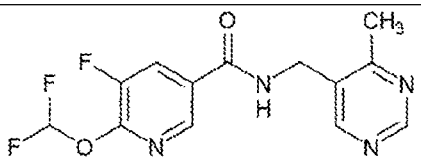
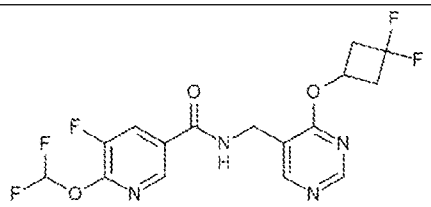
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
18	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	312,1
19	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	355,1
20	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-({4-[(propan-2-il)oxi]pirimidin-5-il}metil)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	357,0
21	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	345,0
22	3-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	346,1
23	N-[(4-ciclopropilpiridin-5-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	339,1
24	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	343,1

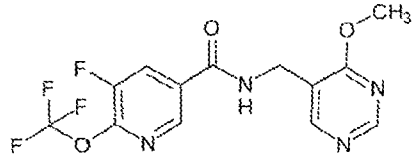
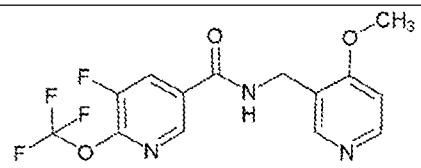
[Tabla 1-4]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
25	4-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida		base libre/ácido	309,9
26	N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	327,9

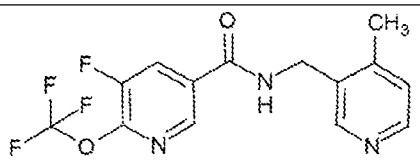
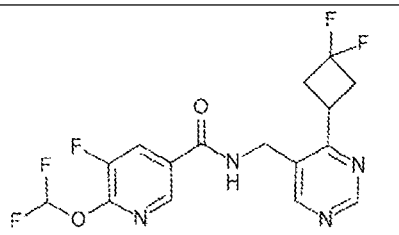
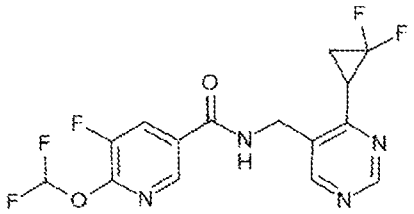
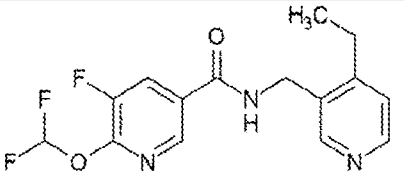
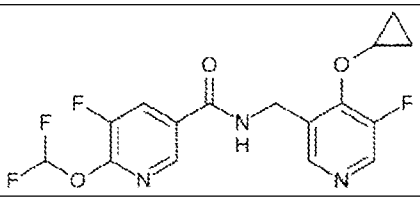
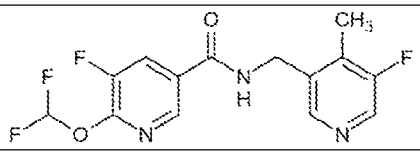
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
27	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	327,9
28	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etilpirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	327,0
29	N-{[4-(1,1-difluoroetil)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	363,0
30	3-fluoro-N-[(4-metilpirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	329,9
31	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	312,9
32	N-({4-[(3,3-difluorociclobutil)-oxi]pirimidin-5-il}metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	405,0

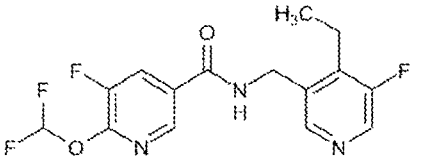
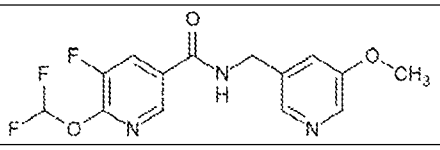
[Tabla 1-5]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
33	5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-6-(trifluorometoxi)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	347,0
34	5-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometoxi)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	346,1

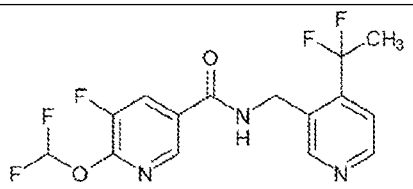
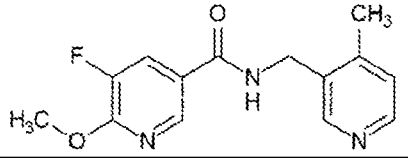
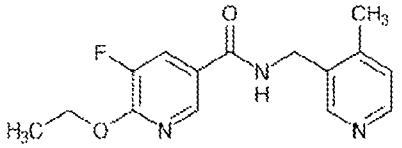
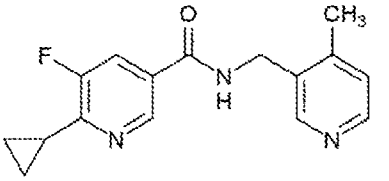
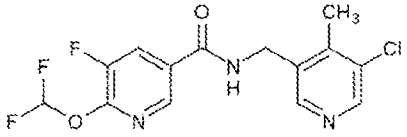
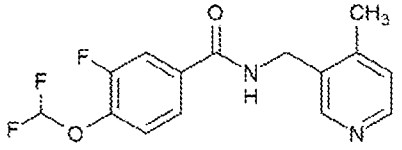
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
35	5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometoxi)-piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	330,1
36	N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	387,1
37	N-{[4-(2,2-difluorociclopropil)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	373,1
38	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etilpiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	325,9
39	N-{[4-(ciclopropiloxi)-5-fluoropiridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	371,9
40	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	327,9

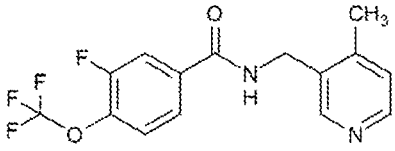
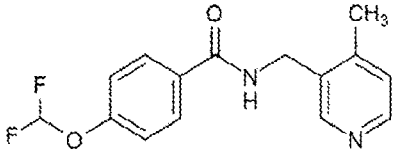
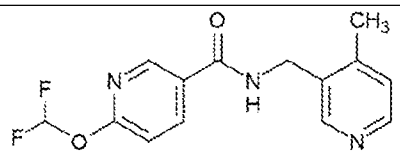
[Tabla 1-6]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
41	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etil-5-fluoropiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	341,9
42	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	327,9

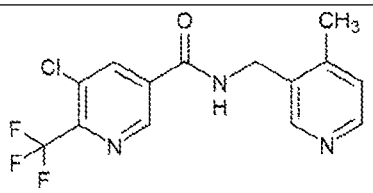
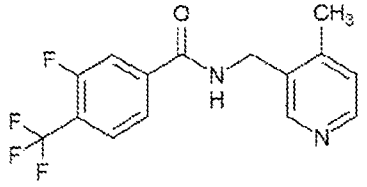
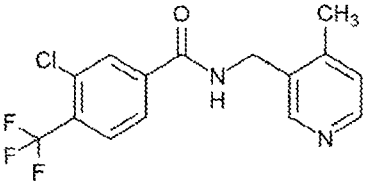
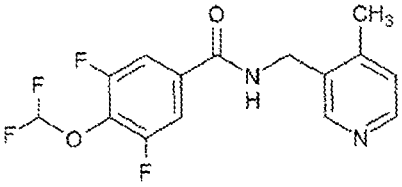
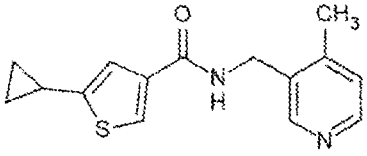
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
43	N-{[4-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	359,9
44	5-fluoro-6-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	276,0
45	6-etoxi-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	289,9
46	6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	286,0
47	N-[(5-cloro-4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	343,9
48	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	311,1

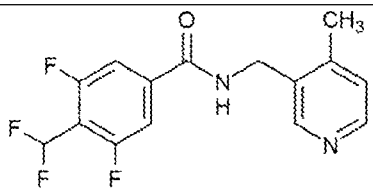
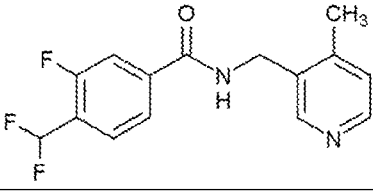
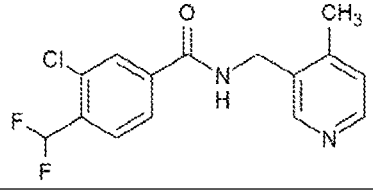
[Tabla 1-7]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
49	3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	329,1
50	4-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	293,1
51	6-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	294,1

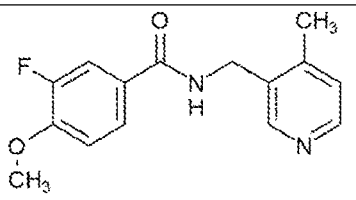
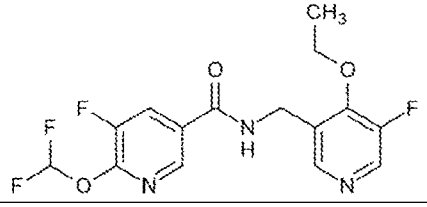
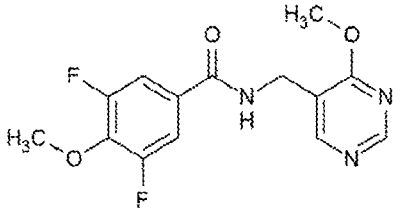
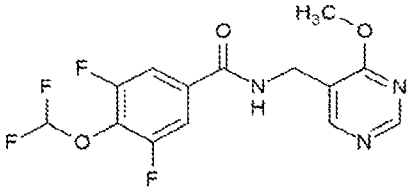
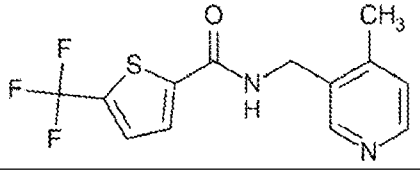
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
52	5-cloro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	330,0
53	3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-benzamida		base libre/ácido	313,1
54	3-cloro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-benzamida		base libre/ácido	329,1
55	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	329,1
56	5-ciclopropil-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]tiofeno-3-carboxamida		base libre/ácido	273,1

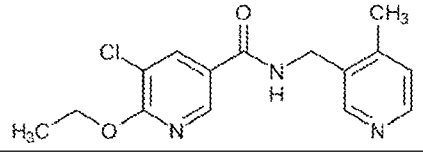
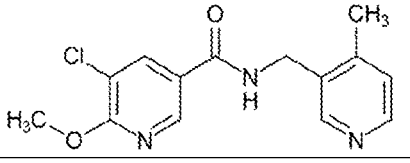
[Tabla 1-8]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
57	4-(difluorometil)-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	313,1
58	4-(difluorometil)-3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	295,1
59	3-cloro-4-(difluorometil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	311,0

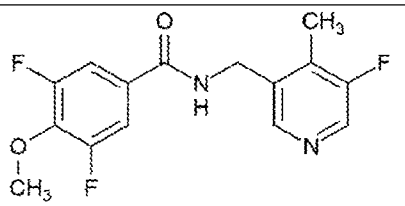
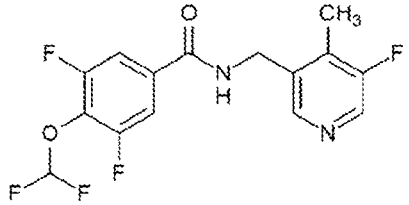
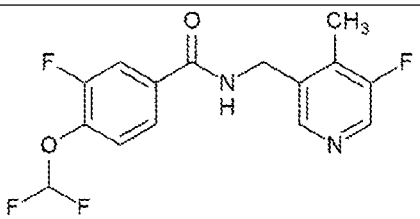
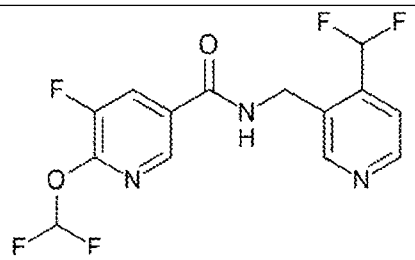
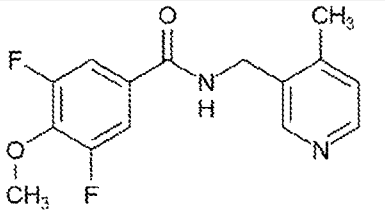
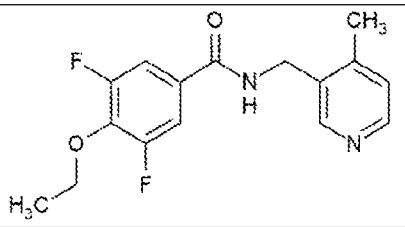
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
60	3-fluoro-4-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	275,1
61	6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	360,1
62	3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida		base libre/ácido	310,1
63	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida		base libre/ácido	346,1
64	N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxamida		base libre/ácido	301,1

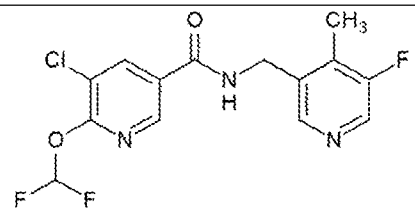
[Tabla 1-9]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
65	5-cloro-6-etoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	306,1
66	5-cloro-6-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	292,1

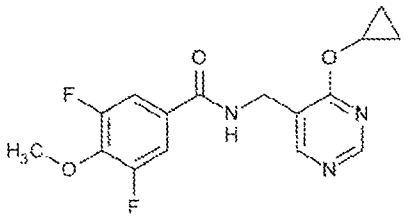
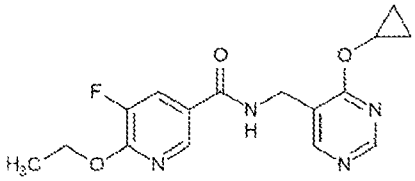
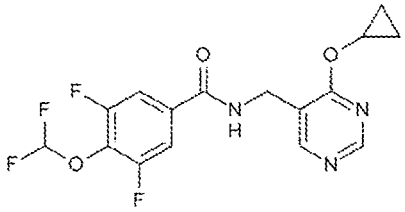
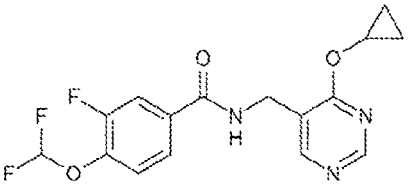
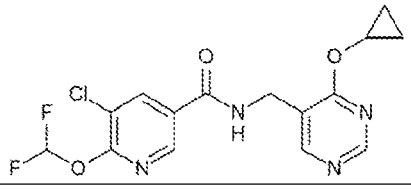
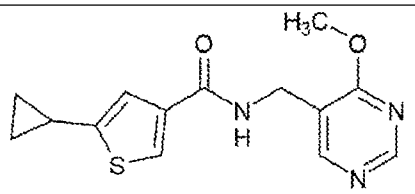
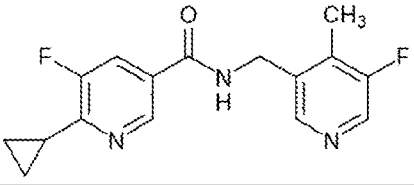
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
67	3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	311,1
68	4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	347,1
69	4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	329,1
70	6-(difluorometoxi)-N-{[4-(difluorometil)piridin-3-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	348,0
71	3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	293,1
72	4-etoxi-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	307,1

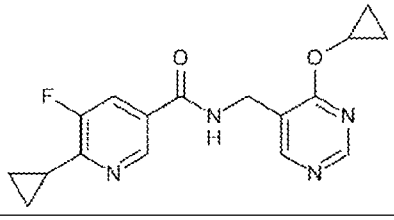
[Tabla 1-10]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
73	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	346,0

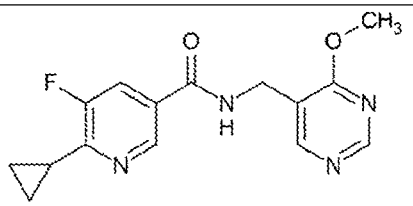
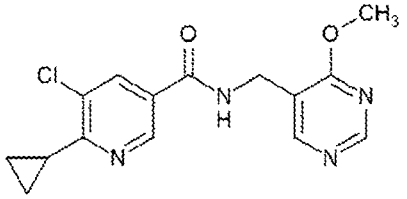
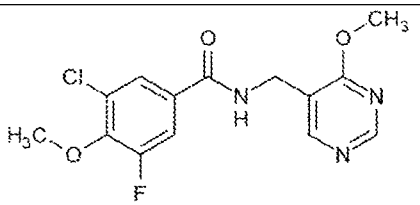
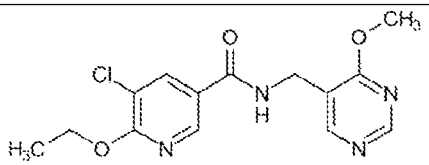
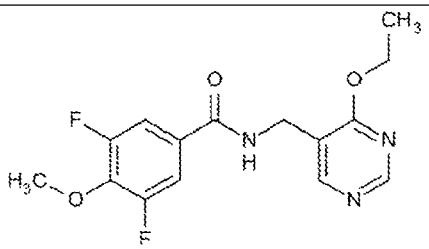
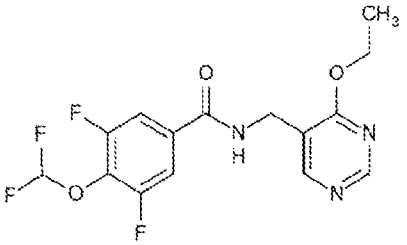
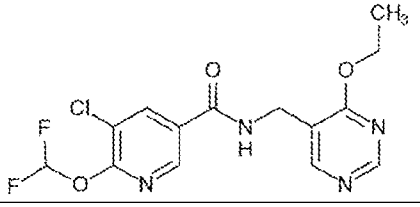
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
74	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	336,1
75	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-etoxi-5-fluoropindina-3-carboxamida		base libre/ácido	333,1
76	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-4-(difluorometoxi)-3,5-difluorobenzamida		base libre/ácido	372,2
77	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida		base libre/ácido	354,1
78	5-cloro-N-{[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	371,1
79	5-ciclopropil-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]tiofeno-3-carboxamida		base libre/ácido	290,1
80	6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridina-carboxamida		base libre/ácido	

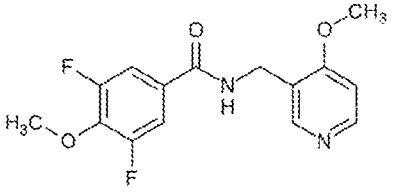
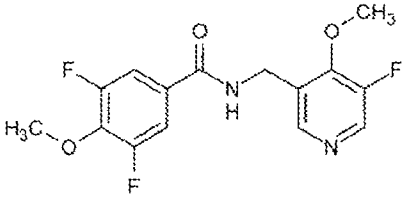
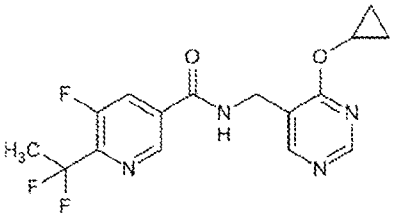
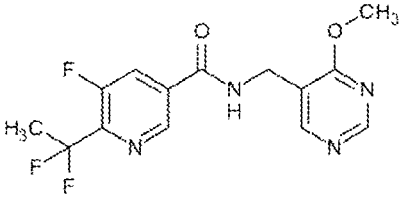
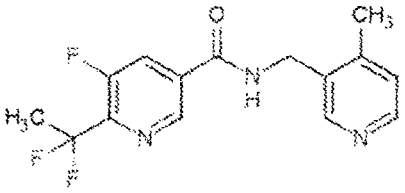
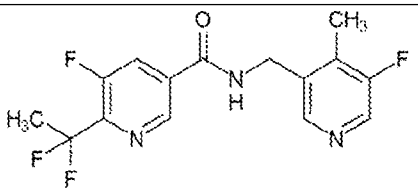
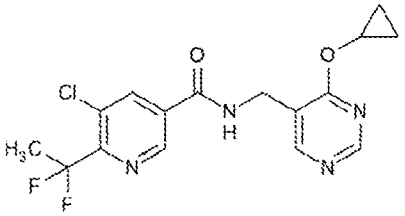
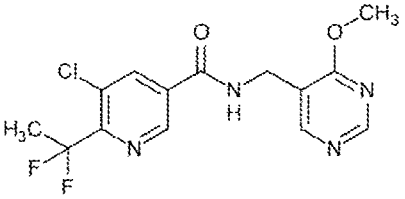
[Tabla 1-11]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
81	6-ciclopropil-N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

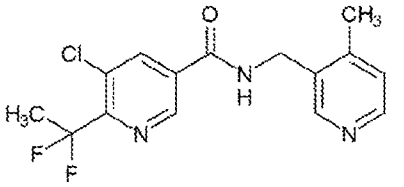
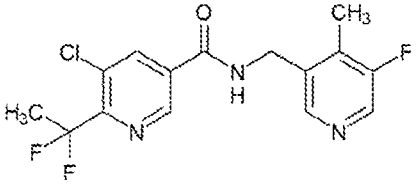
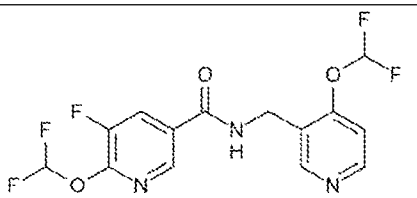
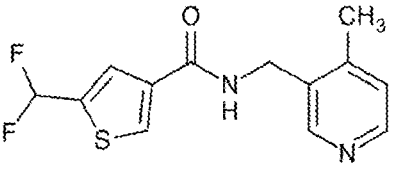
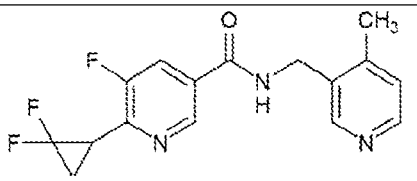
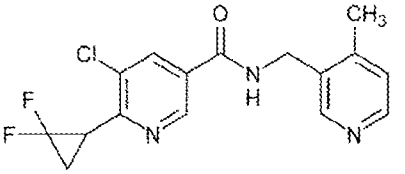
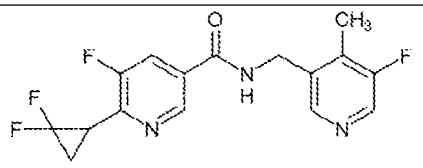
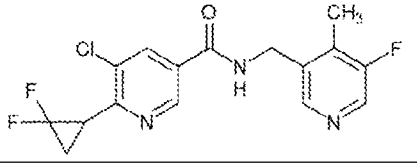
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
82	6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
83	5-cloro-6-ciclopropil-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
84	3-cloro-5-fluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida		base libre/ácido	
85	5-cloro-6-etoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
86	N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	
87	4-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-3,5-difluorobenzamida		base libre/ácido	
88	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

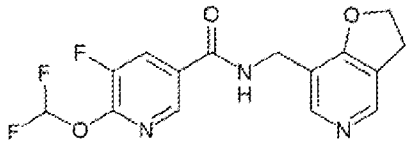
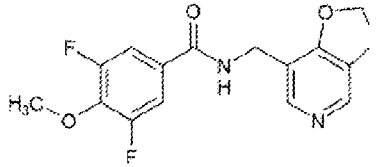
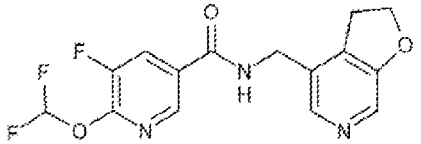
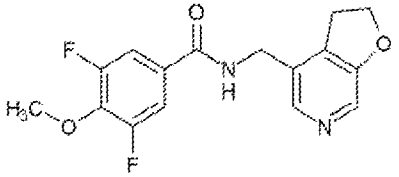
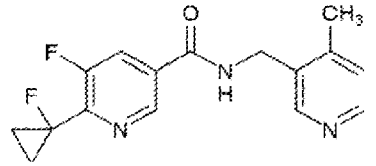
[Tabla 1-12]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
89	3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]benzamida		base libre/ácido	
90	3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	
91	N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
92	6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
93	6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
94	6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
95	5-cloro-N-{[4-(ciclopropiloxi)pirimidin-5-il]metil}-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
96	5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

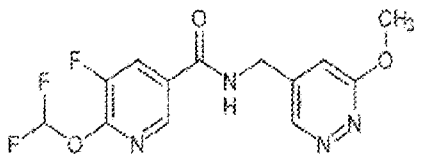
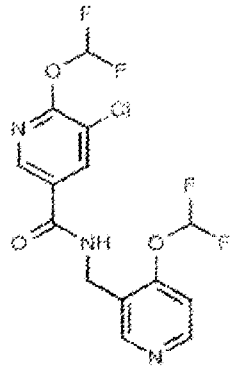
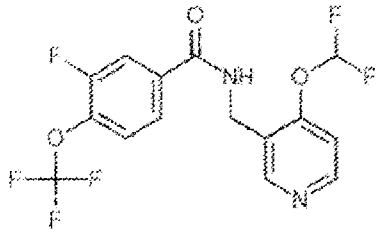
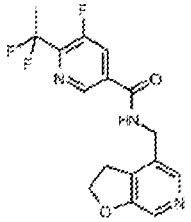
[Tabla 1-13]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
97	5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
98	5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
99	6-(difluorometoxi)-N-{[4-(difluorometoxi)piridin-3-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
100	5-(difluorometil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]tiofeno-3-carboxamida		base libre/ácido	
101	6-(2,2-difluorociclopropil)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
102	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
103	6-(2,2-difluorociclopropil)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
104	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

[Tabla 1-14]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
105	6-(difluorometoxi)-N-[(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
106	N-[(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	
107	6-(difluorometoxi)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
108	N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida		base libre/ácido	
109	5-fluoro-6-(1-fluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

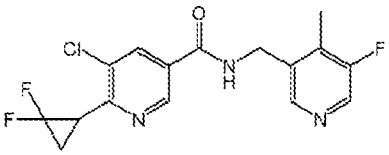
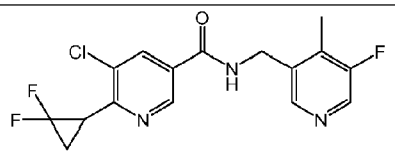
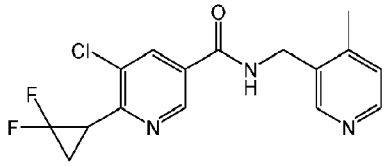
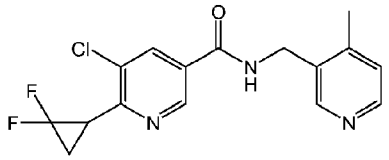
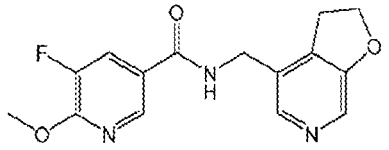
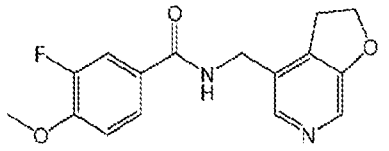
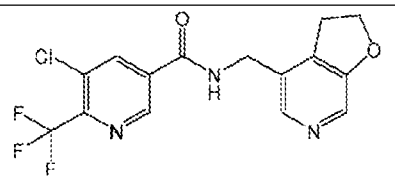
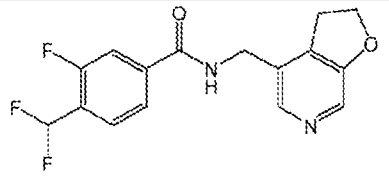
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
110	6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(6-metoxipiridazin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
111	5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	
112	N-[(4-(difluorometoxi)-piridin-3-il)metil]-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benzamida		base libre/ácido	
113	6-(1,1-difluoroetil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

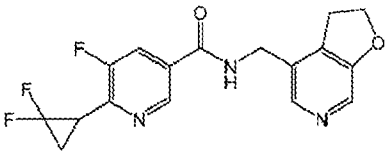
(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
114	5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-{(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil}piridin-3-carboxamida		base libre/ácido	

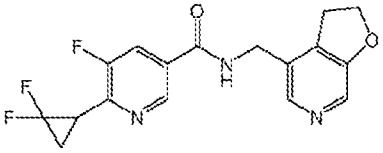
[Tabla 1-15]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
115	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: corto			356,0
116	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: largo			356,0
117	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: corto			337,9
118	5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: largo			337,9
119	N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoro-6-metoxipiridin-3-carboxamida			304,0
120	N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida			303,0
121	5-cloro-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida			358,0
122	4-(difluorometil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3-fluorobenzamida			323,0

[Tabla 1-16]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
123	6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: corto			350,2

(continuación)

Ej. N.º	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	EM
124	6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida Tiempo de retención de la columna quiral: largo			350,1

Ejemplo experimental 1 Ensayo de influjo de Ca^{2+} de NR2B

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 (actividad inhibidora) sobre los receptores por los compuestos de la presente invención.

Las células HEK293 que expresan GRIN1 y GRIN2B se adquirieron en ChanTest (estirpe celular de replicación estable (HEK293) que expresa receptores NMDA (NR1/NR2B) humanos, N.º de catálogo CT6121).

Como índice de la activación del receptor de NMDA, se usó el influjo intracelular de iones de calcio (Ca^{2+}) provocado por la unión de glicina y ácido glutámico con NR1 y NR2B, respectivamente.

Se cultivaron células HEK293 que expresaban GRIN1 y GRIN2B en un matraz de cultivo celular en 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 µg/ml, neomicina 500 µg/ml, Zeocin 100 µg/ml (marca registrada, Invitrogen), Blasticidina 5 µg/ml, en una incubadora (37 °C, CO_2 al 5 %).

Las células se separaron del matraz con tripsina el día 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, estreptomicina 100 µg/ml) a 8×10^5 células/ml, se sembraron 25 µl/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 µg/ml, se añadieron 25 µl/pocillo 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 µl/pocillo de tampón de ensayo (NaCl 137 mM, KC1 4 mM, CaCl 1,8 mM_2, 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 µM, Amaranto 2 mM, Tartrazina 1 mM/) a 25 µl/pocillo, y la incubación se realizó en la incubadora durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución (25 µl/pocillo) del compuesto del Ejemplo diluida con el tampón de ensayo mencionado anteriormente a 30 µM (concentración final 10 µM) y las células se dejaron reposar durante 15 min a temperatura ambiente. Usando FDSS7000EX/µCELL (Hamamatsu Photonics K.K.), 25 µl de un tampón de ensayo que contenía ácido glutámico 30 µM, se añadió glicina 30 µM y se midió la señal de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 480 nm, Emisión 540 nm cada 3 segundos durante 5 min. La actividad inhibidora se calculó como un valor de actividad relativa (tasa inhibidora) que inhibe el 100 % del valor acumulado del valor de fluorescencia de un pocillo al que se le añadió un tampón de ensayo sin ácido glutámico, glicina, con respecto al valor acumulado del valor de fluorescencia de cada pocillo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2-1]

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 µM)
1	95 %
2	93 %
3	95 %
4	96 %
5	94 %
6	95 %
7	93 %
8	95 %

(continuación)

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 μM)
9	90 %
10	96 %
11	95 %
12	92 %
13	93 %
15	96 %
16	94 %
17	98 %
18	96 %
19	93 %
20	94 %
21	93 %
22	95 %
23	95 %
24	95 %
25	88 %
26	93 %
27	95 %
28	87 %
29	92 %
30	92 %
31	68 %
32	96 %
33	94 %
34	97 %
35	96 %
36	92 %
37	84 %

[Tabla 2-2]

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 μM)
38	94 %
39	97 %
40	96 %
41	94 %
42	94 %
43	90 %

(continuación)

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 μM)
44	79 %
45	91 %
46	95 %
47	97 %
48	88 %
49	94 %
50	90 %
51	87 %
52	83 %
53	91 %
54	94 %
55	91 %
56	93 %
57	78 %
58	85 %
59	93 %
60	88 %
61	95 %
62	87 %
63	90 %
64	85 %
65	93 %
66	84 %
67	92 %
68	93 %
69	94 %
70	91 %
71	91 %
72	87 %
73	93 %
74	90 %

[Tabla 2-3]

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 μM)
75	93 %
76	95 %
77	94 %

(continuación)

Ejemplo N.º	tasa inhibidora (concentración del compuesto 10 μM)
78	94 %
79	89 %
80	94 %
81	90 %
82	89 %
83	92 %
84	91 %
85	87 %
86	90 %
87	93 %
88	92 %
89	92 %
90	95 %
91	91 %
92	86 %
93	90 %
94	91 %
95	90 %
96	85 %
97	92 %
98	95 %
99	89 %
100	72 %
101	90 %
102	93 %
103	92 %
104	95 %
111	94 %
112	96 %

Como se muestra en la Tabla 2 mencionada anteriormente, el compuesto de la presente invención suprimió el influjo intracelular de iones de calcio (Ca^{2+}) 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.

Ejemplo experimental 2 Ensayo de unión de [^{3}H]MK-801 *in vivo*

Para confirmar la "acción antagonista funcional sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B *in vivo*" que tiene el compuesto de la presente invención, se realizó el ensayo de unión usando la forma marcada con tritio de MK-801 ((5R, 10S)-5-metil-10,11-dihidro-5H-5,10-epiminodibenzo[a,d][7]anuleno) ([^{3}H]MK-801), que es un compuesto capaz de unirse al sitio de apertura del receptor de NMDA.

El compuesto de ejemplo (1 mg/kg/2 ml, agua MC al 0,5 %) o vehículo (kg/2 ml, agua MC al 0,5 %) se administró por

vía oral (v.o.) a ratas Sprague Dawley (peso corporal 180-260 g). Después de un tiempo determinado (aproximadamente después de la concentración máxima en sangre), se administró [^{3}H]MK-801 (20 µCi/kg/ml, Muromachi Kikai) por vía intravenosa. Después de 10 min, las ratas fueron sacrificadas por decapitación, se sometieron a craneotomía y se recogió el hipocampo. El hipocampo recogido se homogeneizó en 30 volúmenes (30 ml por 1 g de tejido) de Hepes 20 mM enfriado con hielo (pH 7,5, Hampton Research) usando un homogeneizador (T10 básico Ultra-Turrax) durante 10 segundos. Después, se filtraron inmediatamente 600 µl del homogeneizado a través de un filtro de vidrio GFB Whatman (GE Health Care), que se empaparon previamente en polietilenimina al 0,5 % (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) y se ajustaron en un sistema de filtración múltiple (Millipore) mediante succión. El filtro se lavó cuatro veces con solución salina enfriada con hielo (5 ml, Otsuka Pharmaceutical), se puso en un vial de centelleo y después se le añadieron 10 ml de centelleador líquido A (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) y se contó la radiactividad residual usando un contador de centelleo líquido (ALOKA LSC-6100). Por separado, se contó de la misma manera la radiactividad residual en 100 µl del homogeneizado antes de la filtración. El valor de [la radiactividad residual en el filtro/la radiactividad residual en los 100 µl del homogeneizado] se calculó como tasa de unión de [^{3}H]MK-801 al receptor de NMDA que se expresa en cada tejido individual del hipocampo. Después, la tasa de unión de [^{3}H]MK-801 en el grupo de control de vehículo se consideró el 100 % y la tasa de unión de [^{3}H]MK-801 en el grupo que recibió por vía subcutánea una cantidad excesiva de maleato de MK-801 (2 mg/kg/2 ml, agua MC al 0,5 %) se consideró el 0 %. La diferencia entre el porcentaje de la tasa de unión de [^{3}H]MK-801 en el grupo al que se le administró por vía oral el compuesto de ejemplo y el del grupo de control de vehículo (100 %) se analizó como la tasa de inhibición de la unión de [^{3}H]MK-801 por el compuesto de ejemplo. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo N.º	**tasa de inhibición (1 mg/kg, v.o.)**
12	23 %
42	14 %
63	10 %

Como se muestra en la Tabla 3 mencionada anteriormente, el compuesto de la presente invención inhibió la unión de [^{3}H]MK-801 que es un compuesto capaz de unirse al sitio de apertura del receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B. Es decir, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista funcional sobre un receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B *in vivo*.

Ejemplo de formulación 1 (producción de una cápsula)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa finamente pulverizada	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
1000 comprimidos	total 140 g

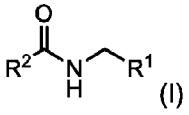
La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g) y la mezcla se punzona con una máquina de fabricación de comprimidos, con lo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo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

[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, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor, síntomas periféricos de demencia.

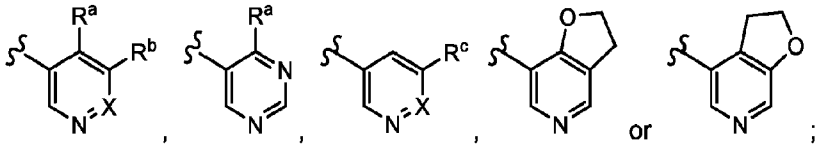
REIVINDICACIONES

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



(I)

en donde:
R^1 es:



en donde:

X es CH o un átomo de nitrógeno;
R^a es

(1) un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R^b es:

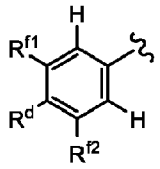
(1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(4) un átomo de halógeno; y

R^c es:

(1) un grupo alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(2) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(3) un átomo de halógeno; y

R^2 es:

(1)



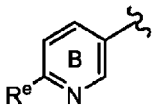
en donde:

R^d es:

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(d) un grupo difluorometilo, o
(e) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo,

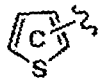
(2)



en donde:
R^e es:

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo, o
(3)



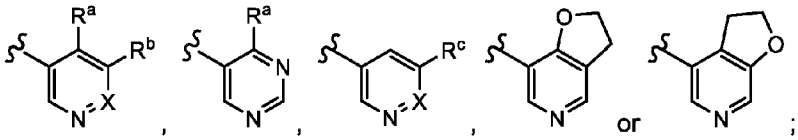
en donde:
el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
(c) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, y
(d) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con uno o más átomos de flúor,

o una sal del mismo.

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

R^1 es



en donde:

X es CH o un átomo de nitrógeno;
R^a es:

(1) un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(3) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(4) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

R^b es:

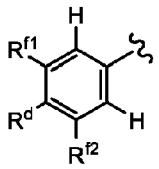
(1) un átomo de hidrógeno, o
(2) un átomo de halógeno; y

R^c es:

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(2) un átomo de halógeno; y

R^2 es:

(1)



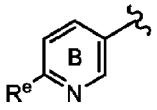
en donde:

R^d es:

(a) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo difluorometilo, o
(c) un grupo trifluorometilo; y

R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro,

(2)



en donde:

R^e es:

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,
(b) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, o
(c) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con 1 - 5 átomos de flúor; y

el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro, o

(3)



en donde:
el anillo C está sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y
(b) un grupo alquilo C_{1-2} sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:
X es CH.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
R^a es:

(1) un grupo alquilo C_{1-3};
(2) un grupo alcoxi C_{1-6}; o
(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}.

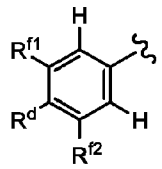
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:
R^b es:

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

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R^2 es:

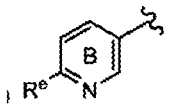
(1)



en donde:

R^d es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;
R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o

(2)

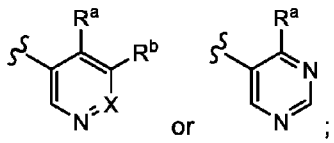


en donde:

R^e es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; y
el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R^1 es



X es CH;
R^a es:

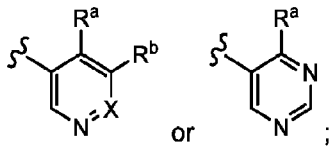
(1) un grupo alquilo C_{1-3},
(2) un grupo alcoxi C_{1-6}, o
(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}; y

R^b es:

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

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R^1 es



X es CH;
R^a es:

(1) un grupo alquilo C_{1-3},
(2) un grupo alcoxi C_{1-6}, o

(3) un grupo cicloalquiloxi C_{3-6};

R^b es:

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

R^2 es:

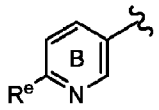
(1)



en donde:

R^d es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;
R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o

(2)



en donde:

R^e es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; y
el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor y un átomo de cloro.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

N-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
N-[(5-cloropiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
N-[(5-bromopiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
3-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
3-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-benzamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
4-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipiridin-3-il)metil]-3-fluorobenzamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-piridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-[(4-ciclopropilpiridin-3-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-{[4-(trifluorometil)-piridin-3-il]metil}piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-({4-[(propan-2-il)oxi]pirimidin-5-il}metil)piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
3-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
N-[(4-ciclopropilpiridin-5-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
4-(difluorometoxi)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida;
N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etilpirimidin-5-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;

N-([4-(1,1-difluoroetil)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
3-fluoro-N-[(4-metilpirimidin-5-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(4-metilpirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-({4-[(3,3-difluorociclobutil)-oxi]pirimidin-5-il}metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3 carboxamida;
5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]-6-(trifluorometoxi)-piridin-3-carboxamida;
5-fluoro-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometoxi)-piridin-3-carboxamida;
5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometoxi)-piridin-3-carboxamida;
N-{[4-(3,3-difluorociclobutil)-pirimidin-5-il]metil)-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-([4-(2,2-difluorociclopropil)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etilpiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-5-fluoropiridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etil-5-fluoropiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(5-metoxipiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-([4-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]metil}-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
5-fluoro-6-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-etoxi-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-[(5-cloro-4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
4-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-6-(trifluorometil)-piridin-3-carboxamida;
3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-benzamida;
3-cloro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-4-(trifluorometil)-benzamida;
4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
5-ciclopropil-N-([4-metilpiridin-3-il)metil]tiofeno-3-carboxamida;
4-(difluorometil)-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
4-(difluorometil)-3-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
3-cloro-4-(difluorometil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
3-fluoro-4-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida;
4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida;
N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]-5-(trifluorometil)-tiofeno-2-carboxamida;
5-cloro-6-etoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]-4-metoxibenzamida;
4-(difluorometoxi)-3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
4-(difluorometoxi)-3-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
6-(difluorometoxi)-N-{[4-(difluorometil)-piridin-3-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
4-etoxi-3,5-difluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]benzamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-etoxi-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-4-(difluorometoxi)-3,5-difluorobenzamida;
N-([4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-4-(difluorometoxi)-3-fluorobenzamida;
5-chloro-N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(difluorometoxi)-piridin-3-carboxamida;
5-ciclopropil-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]tiofeno-3-carboxamida;
6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-ciclopropil-N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-ciclopropil-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-ciclopropil-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
3-cloro-5-fluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]benzamida;
5-cloro-6-etoxi-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
4-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]-3,5-difluorobenzamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-etoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
3,5-difluoro-4-metoxi-N-[(4-metoxipiridin-3-il)metil]benzamida;
3,5-difluoro-N-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-3-il)metil]-4-metoxibenzamida;
N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;

5-chloro-N-{[4-(ciclopropiloxi)-pirimidin-5-il]metil}-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(4-metoxipirimidin-5-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-{[4-(difluorometoxi)-piridin-3-il]metil}-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
5-(difluorometil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]tiofeno-3-carboxamida;
6-(2,2-difluorociclopropil)-5-fluoro-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(2,2-difluorociclopropil)-5-fluoro-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-[(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
6-(difluorometoxi)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3,5-difluoro-4-metoxibenzamida;
5-fluoro-6-(1-fluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
6-(difluorometoxi)-5-fluoro-N-[(6-metoxipiridazin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(difluorometoxi)-N-[(4-(difluorometoxi)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-[(4-(difluorometoxi)-piridin-3-il)metil]-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)-benzamida;
6-(1,1-difluoroetil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
5-cloro-6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(4-metilpiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoro-6-metoxipiridin-3-carboxamida;
N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida;
5-cloro-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxamida;
4-(difluorometil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-3-fluorobenzamida;
6-(2,2-difluorociclopropil)-N-[(2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-4-il)metil]-5-fluoropiridin-3-carboxamida;
o una sal del mismo.

10. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo.

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso como agente profiláctico o terapéutico para la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la depresión, el trastorno bipolar, la migraña, el dolor o síntomas periféricos de demencia.