

ANTAGONISTAS HETEROCÍCLICOS DE NMDA

La presente solicitud reclama el beneficio de prioridad de la solicitud de patente japonesa núm. 2019-206311, presentada el 14 de noviembre de 2019, cuyo contenido se incorpora por referencia en la presente en su totalidad.

La presente divulgación se refiere a compuestos heterocíclicos que pueden tener una acción antagonista sobre un receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) que contiene una subunidad NR2B y pueden ser útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para la depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor, síntomas periféricos de demencia o similares.

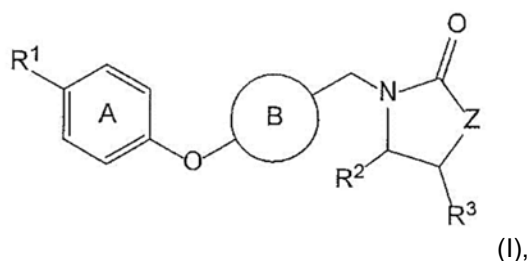
El principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central (como el cerebro y la médula espinal) es el ácido glutámico y la transducción de la señal del mismo se lleva a cabo por el receptor conjugado del canal iónico ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), el receptor de ácido gamma-amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propiónico (AMPA)/ácido kaínico (KA) y el receptor metabotrópico de glutamato. De ellos, el receptor NMDA tiene una alta permeabilidad a ciertos cationes, incluidos los iones de calcio y media la neurotransmisión excitatoria mediante la despolarización de las células nerviosas. Además, el calcio que ha entrado en la célula a través del receptor NMDA funciona como un mensajero secundario y provoca cambios plásticos en la función nerviosa a través de acciones como los cambios en las señales de fosforilación intracelular y la regulación de la transcripción y traducción de genes, por lo que los receptores NMDA desempeñan un papel importante en la regulación de la función del sistema nervioso central.

El receptor NMDA es un receptor compuesto por un tetrámero en el que se asocian dos o tres subunidades de las NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A y NR3B, y se cree que la presencia de la subunidad NR1 es esencial para su función como receptor para llevar a cabo la neurotransmisión excitatoria. Debido a que la subunidad NR1 está incluida en los receptores NMDA funcionales, está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central. Por otro lado, la distribución y el momento de expresión de la subunidad NR2 son diferentes para cada subunidad. Por ejemplo, las subunidades NR2A y NR2C se detectan por primera vez inmediatamente antes del nacimiento, mientras que las subunidades NR2B y NR2D se observan desde la primera etapa del desarrollo fetal. Además, por ejemplo, la subunidad NR2A está ampliamente distribuida en el cerebro, mientras que la subunidad NR2B se expresa localmente en el cerebro anterior y la subunidad NR2C se expresa localmente en el cerebelo.

El receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B, el objetivo de la presente divulgación, está altamente expresado en la corteza cerebral (particularmente en las capas 2 y 3), hipocampo, amígdala cerebral, núcleo ventral del tálamo y bulbo olfativo en el cerebro de los roedores adultos. Además, el receptor está confinado en el cuerno posterior de la médula espinal, particularmente en la segunda capa. Además, en la célula individual, el receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B se expresa en mayor medida en la densidad postsináptica y también se observa su expresión en la región extrasináptica. Esto sugiere que el receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B es ampliamente funcional en el cerebro y puede ser eficaz en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

La presente divulgación proporciona compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, que pueden tener una acción antagonista sobre un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B y pueden ser útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor, síntomas periféricos de demencia o similares.

En la presente se divulgan: [1] Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal del mismo (que se puede abreviar en la presente como el "compuesto (I)"), en donde:

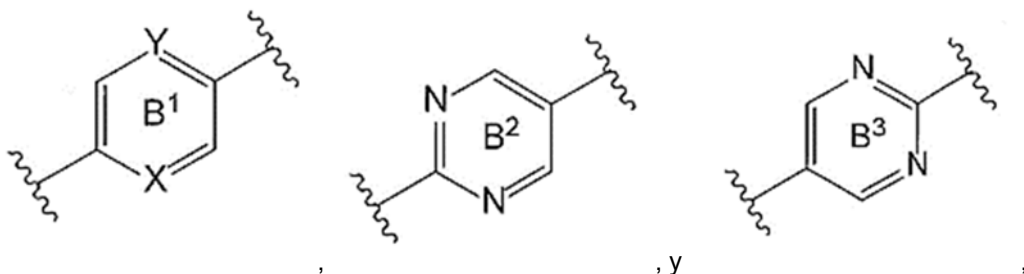
R^1 se selecciona de halógenos y grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con al menos un flúor;

R^2 se selecciona de grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con al menos un flúor;

R^3 se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos;

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de carbono y nitrógeno;

el anillo B^1 se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos, grupos piridina opcionalmente sustituidos y grupos pirazina opcionalmente sustituidos;

el anillo B^2 se selecciona de grupos pirimidina opcionalmente sustituidos; y

el anillo B^3 se selecciona de grupos pirimidina opcionalmente sustituidos; y

Z se selecciona de CH_2 , CF_2 , O y NH.

Asimismo se divulga en la presente el [2] compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en donde:

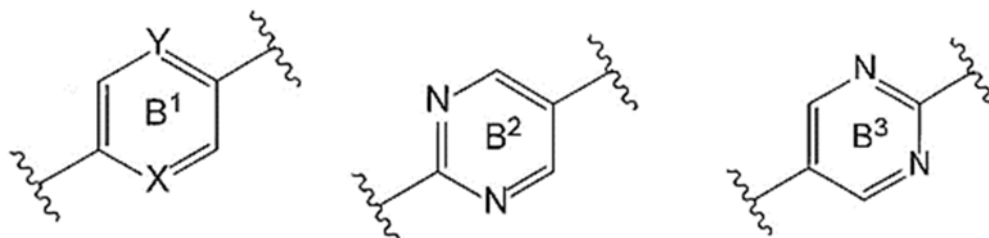
R^1 se selecciona de halógenos y grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor;

R^2 se selecciona de grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor;

R^3 se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halógenos;

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de carbono y nitrógeno;

el anillo B¹ se selecciona de un grupo benceno no sustituido, grupos piridina no sustituidos y un grupo pirazina no sustituido;

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

el anillo B³ es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z se selecciona de CH₂, CF₂, O y NH.

Asimismo se divulga en la presente el [3] compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en donde:

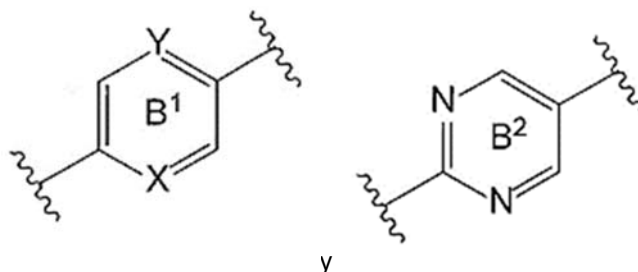
R^1 se selecciona de halógenos y grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con uno o dos flúor;

R^2 se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ no sustituidos;

R^3 se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos;

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno;

el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos; y

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z es CH₂ u O.

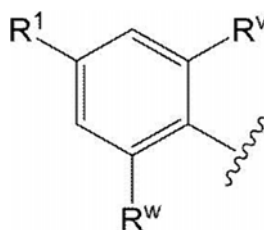
Asimismo se divulga en la presente el [4] compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de halógenos y grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con uno o dos flúor;

R² se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ no sustituidos;

R³ se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de los grupos de la fórmula:

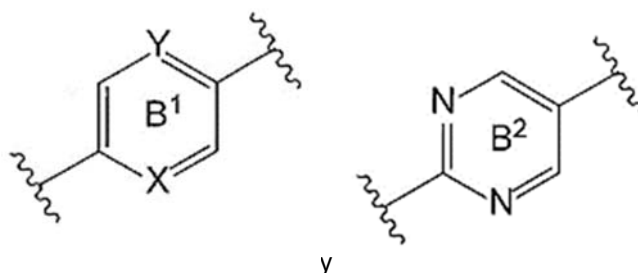


en donde:

R² se selecciona de halógenos; y

R³ se selecciona de hidrógeno y halógenos;

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno;

el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos; y

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z es CH₂ u O.

Asimismo se divulga en la presente [5] (4S,5S)-1-({6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridin-3-il}metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona y sales de la misma.

Asimismo se divulgan en la presente [6] (5S)-1-[[2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]metil]-5-metilpirrolidina-2-ona y sales de la misma.

Asimismo se divulgan en la presente [7] (4S)-3-[[2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidina-2-ona y sales de la misma.

Asimismo se divulgan en la presente [8] composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad seleccionada de los compuestos de acuerdo con [1] y sales de los mismos.

Asimismo se divulgan en la presente [9] composiciones farmacéuticas de acuerdo con [8], en donde al menos una entidad es una antagonista de un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B.

Asimismo se divulgan en la presente [10] composiciones farmacéuticas de acuerdo con [8], en donde al menos una entidad es un agente profiláctico o terapéutico para depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor o síntomas periféricos de demencia.

Asimismo se divulga en la presente [11] el compuesto de acuerdo con [1] o una sal del mismo para usarse en la prevención o tratamiento de la depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor o síntomas periféricos de la demencia.

Asimismo se divulga en la presente [12] un método para antagonizar un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una dosis eficaz de al menos una entidad seleccionada de los compuestos de acuerdo con [1] y sales de los mismos.

Asimismo se divulga en la presente [13] un método para prevenir o tratar la depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor o síntomas periféricos de demencia en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una dosis eficaz de al menos una entidad seleccionada de los compuestos de acuerdo con [1] y sales de los mismos.

Asimismo se divulga en la presente [14] el uso de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de acuerdo con [1] y sales de los mismos en la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento de la depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor o síntomas periféricos de demencia.

La presente divulgación proporciona compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, que pueden tener un efecto antagonista sobre un receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B y pueden ser útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para la depresión, trastorno bipolar, migraña, dolor, síntomas periféricos de demencia o similares.

La definición de cada sustituyente utilizado en la presente especificación se describe detalladamente a continuación. Cada sustituyente tiene las siguientes definiciones, a menos que se especifique lo contrario.

Los ejemplos no limitantes de “halógenos” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquilo de C₁₋₆” incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1,1-dimetil butilo, un grupo 2,2-dimetil butilo, un grupo 3,3-dimetil butilo y un grupo 2-etil butilo.

En la presente especificación, los “grupos alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno” incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo de C₁₋₆ que pueden estar sustituidos con uno a siete, como, por ejemplo, uno a cinco, halógenos. Los ejemplos no limitantes incluyen un grupo metilo, un grupo clorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tetrafluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un

grupo propilo, un grupo 2,2-difluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo, un grupo hexilo y un grupo 6,6,6-trifluorohexilo.

5 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alqueno de C_{2-6} ” incluyen un grupo etenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 4-metil-3-pentenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 3-hexenilo y un grupo 5-hexenilo.

10 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquino de C_{2-6} ” incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 4-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 2-hexinilo, un grupo 3-hexinilo, un grupo 4-hexinilo, un grupo 5-hexinilo y un grupo 4-metil-2-pentinilo.

15 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos cicloalquilo de C_{3-10} ” incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo biciclo [2.2.1] heptilo, un grupo biciclo [2.2.2] octilo, un grupo biciclo [3.2.1] octilo y un grupo adamantilo.

En la presente especificación, los “grupos cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente halogenados” (es decir, “grupos cicloalquilo de C_{3-10} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno”) incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo de C_{3-10} que pueden estar sustituidos con uno a siete, como, por ejemplo, uno a cinco, halógenos. Los ejemplos no limitantes incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo 2,2-difluorociclopropilo, un grupo 2,3-difluorociclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo difluorociclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

25 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos cicloalqueno de C_{3-10} ” incluyen un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo y un grupo ciclooctenilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos arilo de C_{6-14} ” incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo 1-antrilo, un grupo 2-antrilo y un grupo 9-antrilo.

30 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos aralquilo de C_{7-16} ” incluyen un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo naftilmetilo y un grupo fenilpropilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alcoxi de C_{1-6} ” incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi.

35 En la presente especificación, “grupos alcoxi de C_{1-6} opcionalmente halogenados” (es decir, “grupos alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno”) incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxi de C_{1-6} que pueden estar sustituidos con uno a siete, como, por ejemplo, uno a cinco halógenos. Los

ejemplos no limitantes incluyen un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo etoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo 4,4,4-trifluorobutoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos cicloalquilo de C_{3-10} ” incluyen un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquiltio de C_{1-6} ” incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo pentiltio y un grupo hexiltio.

En la presente especificación, los “grupos alquiltio de C_{1-6} opcionalmente halogenados” (es decir, “grupos alquiltio de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno”) incluyen, pero no se limitan a, grupos alquiltio de C_{1-6} que pueden estar sustituidos con una a siete, como, por ejemplo, uno a cinco halógenos. Los ejemplos no limitantes incluyen un grupo metiltio, un grupo difluorometiltio, un grupo trifluorometiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo 4,4,4-trifluorobutiltio, un grupo pentiltio y un grupo hexiltio.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo” incluyen un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo 2-metilpropanoilo, un grupo pentanoilo, un grupo 3-metilbutanoilo, un grupo 2-metilbutanoilo, un grupo 2,2-dimetilpropanoilo, un grupo hexanoilo y un grupo heptanoilo.

En la presente especificación, los “grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo que pueden estar halogenados” (es decir, “grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno”) incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo que pueden estar sustituidos con uno a siete, como, por ejemplo, uno a cinco halógenos. Los ejemplos no limitantes incluyen un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo pentanoilo y un grupo hexanoilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alcoxi de C_{1-6} -carbonilo” incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo y un grupo hexiloxicarbonilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos arilo de C_{6-14} -carbonilo” incluyen un grupo benzoilo, un grupo 1-naftoilo y un grupo 2-naftoilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos aralquilo de C_{7-16} -carbonilo” incluyen un grupo fenilacetilo y un grupo fenilpropionilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros” incluyen un grupo nicotinoílo, un grupo isonicotinoílo, un grupo tenoílo y un grupo furoílo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos carbonilo heterocíclicos no

aromáticos de 3 a 14 miembros” incluyen un grupo morfolinilcarbonilo, un grupo piperidinilcarbonilo y un grupo pirrolidinilcarbonilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo” incluyen un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo y un grupo N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo” incluyen un grupo bencilcarbamoilo y un grupo fenetilcarbamoilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆” incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo y un grupo terc-butilsulfonilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ que pueden estar halogenados” (es decir, “grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno”) incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ que pueden estar sustituidos con uno a siete, como, por ejemplo, uno a cinco halógenos. Los ejemplos no limitantes incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo y un grupo hexilsulfonilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄” incluyen un grupo fenilsulfonilo, un grupo 1-naftilsulfonilo y un grupo 2-naftilsulfonilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “sustituyentes” incluyen halógenos, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos hidrocarburos opcionalmente sustituidos, grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos, grupos acilo, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos, grupos tiocarbamoilo opcionalmente sustituidos, grupos sulfamoilo opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo opcionalmente sustituidos, grupos sulfanilo (SH) opcionalmente sustituidos y grupos sililo opcionalmente sustituidos.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos hidrocarburos” (que incluyen, por ejemplo, “grupos hidrocarburos” en “grupos hidrocarburos que pueden estar sustituidos” o “grupos hidrocarburos opcionalmente sustituidos”) incluyen un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alquenilo de C₂₋₆, un grupo alquinilo de C₂₋₆, un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₀, un grupo cicloalquenilo de C₃₋₁₀, un grupo arilo de C₆₋₁₄ y un grupo aralquilo de C₇₋₁₆.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos hidrocarburos que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos hidrocarburos opcionalmente sustituidos”) incluyen grupos hidrocarburos que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes A:

Grupo sustituyente A

- (1) halógenos;
- (2) un grupo nitro;

- (3) un grupo ciano;
- (4) un grupo oxo;
- (5) un grupo hidroxilo;
- (6) grupos alcoxi de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;
- 5 (7) grupos arilo de C_{6-14} (como, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo);
- (8) grupos alquilo de C_{7-16} (como, por ejemplo, un grupo bencilo);
- (9) grupos oxi heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilo);
- (10) grupos oxi heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo morfolinilo y un grupo piperidinilo);
- 10 (11) grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo (como, por ejemplo, un grupo acetilo o un grupo propanoilo);
- (12) grupos arilo de C_{6-14} -carbonilo (como, por ejemplo, un grupo benzilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo);
- 15 (13) grupos alcoxi de C_{1-6} -carbonilo (como, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo o un grupo butoxycarbonilo);
- (14) grupos mono o dialquilo de C_{1-6} -carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dietilcarbamoilo);
- (15) grupos arilo de C_{6-14} -carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo fenilcarbamoilo o un grupo naftilcarbamoilo);
- 20 (16) grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo nicotinoilo);
- (17) grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo morfolinilcarbonilo o un grupo piperidinilcarbonilo);
- 25 (18) grupos alquilsulfonilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno (como, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo o un grupo trifluorometilsulfonilo);
- (19) grupos arilsulfonilo de C_{6-14} opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo de C_{1-6} (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilo o un grupo toluenosulfonilo);
- (20) grupos alquiltio de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;
- 30 (21) grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros;
- (22) grupos heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros;
- (23) un grupo formilo;
- (24) un grupo carboxilo;
- (25) grupos alquilo de C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;
- 35 (26) grupos arilo de C_{6-14} -carbonilo;
- (27) grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros;
- (28) grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros;

- (29) grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo;
- (30) grupos ariloxi de C₆₋₁₄-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo feniloxycarbonilo, un grupo 1-naftiloxycarbonilo o un grupo 2-naftiloxycarbonilo);
- 5 (31) grupos aralquiloxi de C₇₋₁₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo o un grupo fenetiloxycarbonilo);
- (32) un grupo carbamoilo;
- (33) un grupo tiocarbamoilo;
- (34) grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo;
- (35) grupos arilo de C₆₋₁₄-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo fenilcarbamoilo);
- 10 (36) grupos carbamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilcarbamoilo o un grupo tienilcarbamoilo);
- (37) grupos carbamoilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo morfolinilcarbamoilo o un grupo piperidinilcarbamoilo);
- (38) grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;
- 15 (39) grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄;
- (40) grupos sulfonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilsulfonilo o un grupo tienilsulfonilo);
- (41) grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;
- (42) grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo 1-naftilsulfonilo o un grupo 2-naftilsulfonilo);
- 20 (43) grupos sulfinilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilsulfinilo o un grupo tienilsulfinilo);
- (44) un grupo amino;
- (45) grupos mono o dialquilamino de C₁₋₆ (como, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo dibutilamino o un grupo N-etil-N-metilamino);
- 25 (46) grupos mono o diarilamino de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo fenilamino);
- (47) grupos amino heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilamino);
- 30 (48) grupos aralquilamino de C₇₋₁₆ (como, por ejemplo, un grupo bencilamino);
- (49) un grupo formilamino;
- (50) grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino o un grupo butanoilamino);
- (51) grupos amino(alquilo de C₁₋₆) (alquilo de C₁₋₆-carbonilo) (como, por ejemplo, un grupo N-acetil-
- 35 N-metilamino);
- (52) grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo fenilcarbonilamino o un grupo naftilcarbonilamino);

(53) grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo propoxycarbonilamino, un grupo butoxycarbonilamino o un grupo terc-butoxycarbonilamino);

5 (54) grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilamino);

(55) grupos alquilo de C₁₋₆-sulfonilamino (como, por ejemplo, un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino);

(56) grupos arilo de C₆₋₁₄-sulfonilamino que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo de C₁₋₆ (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilamino y un grupo toluenosulfonilamino);

10 (57) grupos alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno;

(58) grupos alqueno de C₂₋₆;

(59) grupos alquino de C₂₋₆;

(60) grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀;

(61) grupos cicloalqueno de C₃₋₁₀; y

15 (62) grupos arilo de C₆₋₁₄.

Un ejemplo no limitante del número de sustituyentes en los “grupos hidrocarburo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos hidrocarburo opcionalmente sustituidos”) es de uno a cinco, como, por ejemplo, de uno a tres. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, cada sustituyente puede ser el mismo o puede ser diferente.

20 En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos” (que incluyen los “grupos heterocíclicos” en los “grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos” o “grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos”) incluyen (i) grupos heterocíclicos aromáticos, (ii) grupos heterocíclicos no aromáticos y (iii) grupos heterocíclicos puenteados de 7 a 10 miembros, cada uno contiene al menos un carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno como
25 átomos constituyentes de anillos.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos aromáticos” (que incluyen, por ejemplo, “grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros”) incluyen grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, 5 a 10 miembros) que contienen al menos un carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, como átomos
30 constituyentes de anillos.

Los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos aromáticos” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros, como un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo y un grupo triazinilo; y grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (como, por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) condensados de 8 a 14 miembros como un grupo benzotiofenilo, un
35

grupo benzofuranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo imidazopiridinilo, un grupo tienopiridinilo, un grupo furopiridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo oxazolopiridinilo, un grupo tiazolopiridinilo, un grupo imidazopiradinilo, un grupo imidazopirimidinilo, un grupo tienopirimidinilo, un grupo furopirimidinilo, un grupo pirrolopirimidinilo, un grupo pirazolopirimidinilo, un grupo oxazolopirimidinilo, un grupo tiazolopirimidinilo, un grupo pirazolotriadinilo, un grupo naft[2,3-b]tienilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo 1H-indazolilo, un grupo purinilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo β -carbolinilo, un grupo fenantridinilo, un grupo acridinilo, un grupo fenazinilo, un grupo fenotiazinilo y un grupo fenoxadinilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos no aromáticos” (que incluyen, por ejemplo, grupos heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros) incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, 4 a 10 miembros) que contienen al menos un carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, como átomos constituyentes de anillos.

Los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos no aromáticos” incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, como un grupo aziridinilo, un grupo oxilano, un grupo tiirano, un grupo azetidino, un grupo oxetano, un grupo tetano, un grupo tetrahidrotieno, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo tetrahidroisotiazolilo, un grupo tetrahidrooxazolilo, un grupo tetrahidroisooxazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropiridinilo, un grupo dihidropiridinilo, un grupo dihidrotiopirano, un grupo tetrahidropirimidinilo, un grupo tetrahidropiridazinilo, un grupo dihidropirano, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrotiopirano, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo azepano, un grupo diazepano, un grupo azepino, un grupo oxepano, un grupo azocano y un grupo diazocano y grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (como bicíclicos o tricíclicos) condensados de 9 a 14 miembros, como un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzoimidazolilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo, un grupo dihidrobenzotiazolilo, un grupo dihidrobenzoisotiazolilo, un grupo dihidronafto[2,3-b]tienilo y un grupo tetrahidroisoquinolilo, un grupo tetrahidroquinolilo, un grupo 4H-quinolidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, un grupo tetrahidrobenzoazepino, un grupo tetrahidroquinoxalinilo, un grupo tetrahidrofenantridinilo, un grupo hexahidrofenotiazinilo, un grupo hexahidrofenoxadinilo, un grupo tetrahidroftalazinilo, un grupo tetrahidronaftiridinilo, un grupo tetrahidroquinazolinilo, un grupo tetrahidrocinnolinilo, un grupo tetrahidrocarbazolilo, un grupo tetrahidro- β -carbolinilo, un grupo tetrahidroacridinilo, un grupo tetrahidrofenazinilo, un grupo tetrahidrotioxantenilo y un grupo octahidroisoquinolilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos puenteados de

7 a 10 miembros” incluyen un grupo quinuclidinilo y un grupo 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno” incluyen grupos heterocíclicos que contienen al menos un nitrógeno como un átomo constituyente de anillos.

5 En la presente especificación, los ejemplos de “grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A, descritos anteriormente.

10 Un ejemplo no limitante del número de sustituyentes en los “grupos heterocíclicos que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos”) es de uno a tres. Cuando el número de sustituyentes es de dos o más, cada sustituyente puede ser el mismo o puede ser diferente.

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos acilo” incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfinilo, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfónico, cada uno de los cuales puede estar sustituido con “uno o dos
15 sustituyentes seleccionados de los grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquenoilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos cicloalquenoilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros y grupos heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de halógenos, grupos alcoxi de C₁₋₆, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo que pueden
20 estar halogenados.”

Además, los ejemplos no limitantes de “grupos acilo” incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterocíclico-sulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterocíclico-sulfinilo.

Como se usa en la presente, un grupo hidrocarburo-sulfonilo se refiere a un grupo sulfonilo al que está unido un grupo hidrocarburo, un grupo heterocíclico-sulfonilo se refiere a un grupo sulfonilo al que está
25 unido un grupo heterocíclico, un grupo hidrocarburo-sulfinilo se refiere a un grupo sulfinilo al que está unido un grupo hidrocarburo y un grupo heterocíclico-sulfinilo se refiere a un grupo sulfinilo al que está unido un grupo heterocíclico.

Los ejemplos no limitantes de “grupos acilo” incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos alquenoilo de C₂₋₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo crotonoilo),
30 grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo ciclobutanocarbonilo, un grupo ciclopentanocarbonilo, un grupo ciclohexanocarbonilo o un grupo cicloheptanocarbonilo), grupos cicloalquenoilo de C₃₋₁₀-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo 2-ciclohexenocarbonilo), grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-
35 carbonilo, grupos ariloxi de C₆₋₁₄-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo feniloxycarbonilo o un grupo naftiloxycarbonilo), grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo o un grupo fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo, grupos

mono o dialquenilo de C₂₋₆-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo dialil carbamoilo), grupos mono o dicicloalquilo de C₃₋₁₀-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo ciclopropilcarbamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo fenilcarbamoilo), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, grupos carbamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo metiltiocarbamoilo o un grupo N-etil-N-metiltiocarbamoilo), grupos mono o dialquenilo de C₂₋₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo dialiltiocarbamoilo), grupos mono o dicicloalquilo de C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo ciclopropiltiocarbamoilo o un grupo ciclohexiltiocarbamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo feniltiocarbamoilo), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo benciltiocarbamoilo o un grupo feniltiocarbamoilo), grupos tiocarbamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfinio, grupos alquilo de C₁₋₆-sulfinilo (como, por ejemplo, un grupo metilsulfinilo o un grupo etilsulfinilo), un grupo sulfo, grupos alquilo de C₁₋₆-sulfonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-sulfonilo, un grupo fosfónico y grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-fosfónico (como, por ejemplo, un grupo dimetilfosfónico, un grupo dietilfosfónico, un grupo diisopropilfosfónico o un grupo dibutilfosfónico).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos amino que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos amino opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos amino que pueden estar sustituidos con “uno o dos sustituyentes seleccionados de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquenilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo, grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ y grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄ cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

Los ejemplos no limitantes de “grupos amino que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos amino opcionalmente sustituidos”) incluyen un grupo amino, grupos mono o di(alquilo de C₁₋₆)amino, en donde el alquilo de C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un halógeno (como, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo trifluorometilamino, un grupo dimetilamino, un grupo etilamino, un grupo dietilamino, un grupo propilamino o un grupo dibutilamino), grupos amino mono o dialquenilo de C₂₋₆ (como, por ejemplo, un grupo dialilamino), grupos mono o dicicloalquilamino de C₃₋₁₀ (como, por ejemplo, un grupo ciclopropilamino o un grupo ciclohexilamino), grupos mono o diarilamino de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo fenilamino), grupos mono o diaralquilamino de C₇₋₁₆ (como, por ejemplo, un grupo bencilamino o un grupo dibencilamino), mono o di(alquilo de C₁₋₆)-carbonilamino, en donde el alquilo de C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un halógeno (como, por ejemplo, un grupo acetilamino o un grupo propionilamino), grupo mono o diarilo de C₆₋₁₄-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo benzoilamino), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo bencilcarbonilamino),

grupos mono o dicarbonilamino heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo nicotinoilamino y un grupo isonicotinoilamino), grupos mono o dicarbonilamino heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piperidinilcarbonilamino), grupos mono o dialcoxi de C₁₋₆-carbonilamino (como, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilamino), grupos amino heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilamino), un grupo carbamoilamino, grupos (mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoil)amino (como, por ejemplo, un grupo metilcarbamoilamino), grupos (mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoil)amino (como, por ejemplo, un grupo bencilcarbamoilo), grupos alquilo de C₁₋₆-sulfonilamino (como, por ejemplo, un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino), grupos arilo de C₆₋₁₄-sulfonilamino (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilamino), grupos (alquilo de C₁₋₆) (alquilo de C₁₋₆-carbonil)amino (como, por ejemplo, un grupo N-acetil-N-metilamino), y grupos (alquilo de C₁₋₆) (arilo de C₆₋₁₄-carbonil)amino (como, por ejemplo, un grupo N-benzoil-N-metilamino).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos carbamoilo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos carbamoilo que pueden estar sustituidos con “uno o dos sustituyentes seleccionados de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquenilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo y grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

Los ejemplos no limitantes de grupos carbamoilo que pueden estar sustituidos (es decir, grupos carbamoilo opcionalmente sustituidos) incluyen un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo, grupos mono o dialquenilo de C₂₋₆-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo dialilcarbamoilo), grupos mono o dicicloalquilo de C₃₋₁₀-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo ciclopropilcarbamoilo o un grupo ciclohexilcarbamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo fenilcarbamoilo), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbonilcarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo acetilcarbamoilo o un grupo propionilcarbamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-carbonilcarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo benzoilcarbamoilo) y grupos carbamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilcarbamoilo).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos tiocarbamoilo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos tiocarbamoilo opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, un grupo tiocarbamoilo que puede estar sustituido por “uno o dos sustituyentes seleccionados de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquenilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de

3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo y grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

5 Los ejemplos no limitantes de grupos tiocarbamoilo que pueden estar sustituidos (es decir, grupos tiocarbamoilo opcionalmente sustituidos) incluyen un grupo tiocarbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo metiltiocarbamoilo, un grupo etiltiocarbamoilo, un grupo dimetiltiocarbamoilo, un grupo dietiltiocarbamoilo o un grupo N-etil-N-metiltiocarbamoilo), grupos mono o dialquenilo de C₂₋₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo dialiltiocarbamoilo), grupos mono o
10 dicicloalquilo de C₃₋₁₀-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo ciclopropiltiocarbamoilo o un grupo ciclohexiltiocarbamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo feniltiocarbamoilo), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo benciltiocarbamoilo o un grupo fenetiltiocarbamoilo), grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbonil-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo acetiltiocarbamoilo o un grupo propioniltiocarbamoilo), grupos mono o diarilo
15 de C₆₋₁₄-carbonil-tiocarbamoilo (como, por ejemplo, un grupo benzoiltiocarbamoilo) y grupos tiocarbamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridiltiocarbamoilo).

En la presente especificación, los ejemplos de “los grupos sulfamoilo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos sulfamoilo opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos sulfamoilo que pueden estar sustituidos con “uno o dos sustituyentes seleccionados de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos
20 alquenilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo y grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo,
25 cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

Los ejemplos no limitantes de grupos sulfamoilo que pueden estar sustituidos (es decir, grupos sulfamoilo opcionalmente sustituidos) incluyen un grupo sulfamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo metilsulfamoilo, un grupo etilsulfamoilo, un grupo dimetilsulfamoilo,
30 un grupo dietilsulfamoilo o un grupo N-etil-N-metilsulfamoilo), grupos mono o dialquenilo de C₂₋₆-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo dialilsulfamoilo), grupos mono o dicicloalquilo de C₃₋₁₀-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo ciclopropilsulfamoilo o un grupo ciclohexilsulfamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfamoilo), grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo bencilsulfamoilo o un grupo fenetilsulfamoilo), grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-
35 carbonil-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo acetilsulfamoilo o un grupo propionilsulfamoilo), grupos mono o diarilo de C₆₋₁₄-carbonil-sulfamoilo (como, por ejemplo, un grupo de benzoilsulfamoilo) y grupos sulfamoilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilsulfamoilo).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos hidroxí que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos hidroxí opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, un grupo hidroxí que puede estar sustituido con “un sustituyente seleccionado de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquénilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo, grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo, grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros, grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo, grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, grupos mono o dialquilo de C₁₋₆-carbamoilo, grupos mono o diaralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo, grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ y grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄ cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxí que pueden estar sustituidos (es decir, grupos hidroxí opcionalmente sustituidos) incluyen un grupo hidroxí, grupos alcoxi de C₁₋₆, grupos alquénilo de C₂₋₆ (como, por ejemplo, un grupo alilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 2-pentenilo y un grupo 3-hexenilo), grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀ (como, por ejemplo, un grupo ciclohexilo), grupos arilo de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo), grupos aralquilo de C₇₋₁₆ (como, por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo fenilo), grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un isobutirilo o un grupo pivalilo), grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo benzilo), grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo bencilcarbonilo), grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo nicotinoilo), grupos carbonilo heterocíclicos no aromáticos de 3 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piperidinilcarbonilo), grupos alcoxi de C₁₋₆-carbonilo (como, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo), grupos oxí heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridilo), un grupo carbamoilo, grupos alquilo de C₁₋₆-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo metilcarbamoilo), grupos aralquilo de C₇₋₁₆-carbamoilo (como, por ejemplo, un grupo bencilcarbamoilo), grupos alquilsulfonilo de C₁₋₆ (como, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo) y grupos arilsulfonilo de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilo).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos sulfanilo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos sulfanilo opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos sulfanilo que pueden estar sustituidos con al menos un “sustituyente seleccionado de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquénilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄, grupos aralquilo de C₇₋₁₆, grupos alquilo de C₁₋₆-carbonilo, grupos arilo de C₆₋₁₄-carbonilo y grupos carbonilo heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A.”

Los ejemplos no limitantes de grupos sulfanilo que pueden estar sustituidos (es decir, grupos sulfanilo opcionalmente sustituidos) incluyen un grupo sulfanilo (-SH), grupos alquiltio de C₁₋₆, grupos alquéniltio de C₂₋₆ (como, por ejemplo, un grupo aliltio, un grupo 2-buteniltio, un grupo 2-penteniltio o un grupo 3-hexeniltio), grupos cicloalquiltio de C₃₋₁₀ (como, por ejemplo, un grupo ciclohexiltio), grupos ariltio

de C₆₋₁₄ (como, por ejemplo, un grupo feniltio o un grupo naftiltio), grupos aralquiltio de C₇₋₁₆ (como, por ejemplo, un grupo benciltio o un grupo fenetiltio), grupos alquilo de C₁₋₆-carboniltio (como, por ejemplo, un grupo acetiltio, un grupo propioniltio, un grupo butiriltio, un grupo isobutiriltio o un grupo pivaloiltio), grupos arilo de C₆₋₁₄-carboniltio (como, por ejemplo, un grupo benzoiltio), grupos tio heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 miembros (como, por ejemplo, un grupo piridiltio) y grupos tio halogenados (como, por ejemplo, un grupo pentafluorotio).

En la presente especificación, los ejemplos de “grupos sililo que pueden estar sustituidos” (es decir, “grupos sililo opcionalmente sustituidos”) incluyen, pero no se limitan a, grupos sililo que pueden estar sustituidos con “uno a tres sustituyentes seleccionados de grupos alquilo de C₁₋₆, grupos alquenilo de C₂₋₆, grupos cicloalquilo de C₃₋₁₀, grupos arilo de C₆₋₁₄ y grupos aralquilo de C₇₋₁₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A”.

Los ejemplos no limitantes de grupos sililo que pueden estar sustituidos (es decir, grupos sililo opcionalmente sustituidos) incluyen grupos trialkilsililo de C₁₋₆ (como, por ejemplo, un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butil(dimetil)sililo).

En la presente especificación, los ejemplos no limitantes de “grupos alquilo de C₁₋₃” incluyen grupos alquilo de C₁₋₃ con uno a tres carbonos.

En la presente especificación, los “grupos alquilo de C₁₋₃ que pueden estar sustituidos con átomo(s) de flúor” (es decir, “grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con al menos un flúor”) significa grupos alquilo de C₁₋₃ que pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno a cinco (como, por ejemplo, uno a tres, uno o dos) flúor.

En la presente especificación, los grupos benceno en los “grupos benceno que pueden estar adicionalmente sustituidos” (es decir, “grupos benceno opcionalmente sustituidos”) pueden tener, por ejemplo, de uno a cuatro (como, por ejemplo, de uno a tres, uno o dos) sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

En la presente especificación, de los “grupos benceno, grupos piridina o grupos pirazina que pueden estar cada uno adicionalmente sustituido” (es decir, “grupos benceno opcionalmente sustituidos, grupos piridina opcionalmente sustituidos y grupos pirazina opcionalmente sustituidos”), los grupos benceno pueden estar sustituidos con un sustituyente similar a los antes mencionados “grupos benceno que pueden estar adicionalmente sustituidos”, los grupos piridina pueden estar sustituidos con, por ejemplo, uno a tres (como, por ejemplo, uno o dos) sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado y los grupos pirazina pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno o dos (como, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

En la presente especificación, los grupos pirimidina de “grupos pirimidina que pueden estar adicionalmente sustituidos” (es decir, “grupos pirimidina opcionalmente sustituidos”) pueden estar sustituidos con, por ejemplo, uno o dos (como, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe con detalle a continuación.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona de halógenos y grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con al menos un flúor.

En algunas modalidades, R^1 se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor o cloro) y grupos alquilo de C_{1-3} (como, por ejemplo, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con uno a tres flúor (como, por ejemplo, uno o dos) flúor.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona de grupos alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituidos con al menos un flúor.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona de grupos alquilo de C_{1-3} (como, por ejemplo, un grupo metilo o un grupo etilo) opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de grupos alquilo de C_{1-3} no sustituidos (como, por ejemplo, un grupo metilo).

En algunas modalidades, R^3 se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo.

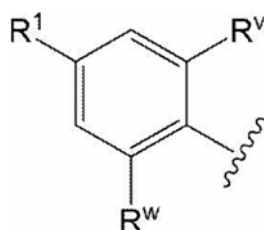
En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades, el grupo benceno en el anillo A puede estar sustituido con uno a cuatro (como, por ejemplo, uno o dos) sustituyentes además de R^1 -O-anillo B-. Los ejemplos no limitantes del sustituyente incluyen al menos un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A antes mencionado, como, por ejemplo, halógenos (como, por ejemplo, un flúor).

En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro (como, por ejemplo, uno o dos) halógenos (como, por ejemplo, un flúor). En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno o dos (como, por ejemplo, uno) halógenos (como, por ejemplo, un flúor).

En algunas modalidades de la presente divulgación, el anillo A se selecciona de grupos benceno sustituidos con al menos un halógeno (como, por ejemplo, un flúor) en una o dos posiciones orto en relación con el -O- anillo B-.

En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de los grupos de la fórmula:



, en donde:

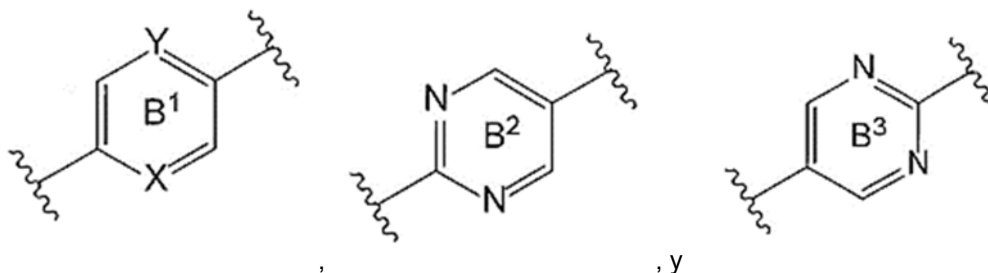
R^1 es como se define anteriormente;

R^v se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor); y

R^w se selecciona de hidrógeno y halógenos (como, por ejemplo, flúor).

En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:

5



En algunas modalidades, X e Y se selecciona cada uno independientemente de carbono y nitrógeno.

10 En algunas modalidades, el anillo B¹ se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos, grupos piridina opcionalmente sustituidos y grupos pirazina opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades, el anillo B² se selecciona de grupos pirimidina opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades, el anillo B³ se selecciona de grupos pirimidina opcionalmente sustituidos.

15 En algunas modalidades, el anillo B¹ se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos, grupos piridina opcionalmente sustituidos y grupos pirazina opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades, los grupos benceno opcionalmente sustituidos (X e Y son ambos carbono), grupos piridina opcionalmente sustituidos (uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno), o grupos pirazina opcionalmente sustituidos (X e Y son ambos nitrógeno) indicados por el anillo B¹ pueden estar sustituidos con uno a cuatro (como, por ejemplo, uno o dos) sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

20 En algunas modalidades, el anillo B¹ se selecciona de un grupo benceno no sustituido, grupos piridina no sustituidos y un grupo pirazina no sustituido.

En algunas modalidades, el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos, en donde uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno, como, por ejemplo, X es nitrógeno e Y es carbono.

25 En algunas modalidades, el anillo B² está opcionalmente sustituido con uno o dos (como, por ejemplo, uno) sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

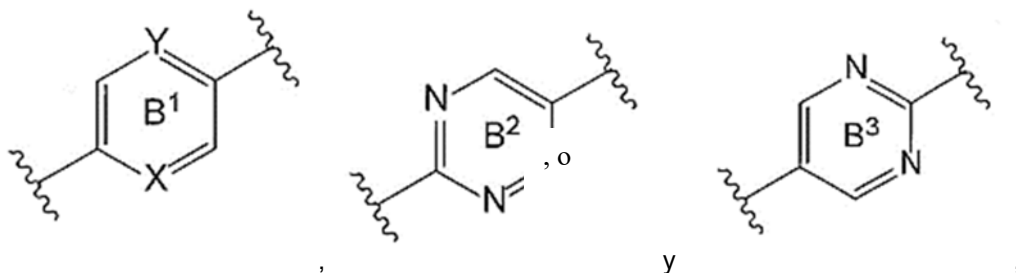
30 En algunas modalidades, el anillo B³ está opcionalmente sustituido con uno o dos (como, por ejemplo, uno) sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado.

En algunas modalidades, el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido.

En algunas modalidades, el anillo B³ es un grupo pirimidina no sustituido.

En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:

5



en donde:

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de carbono y nitrógeno;

10

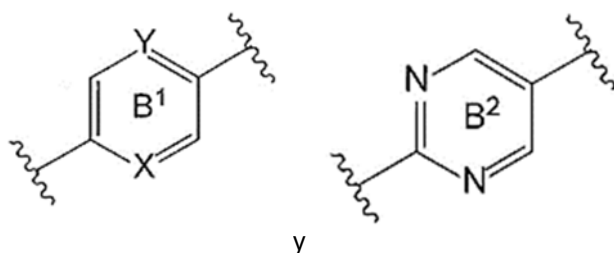
el anillo B¹ se selecciona de un grupo benceno no sustituido, grupos piridina no sustituidos y un grupo pirazina no sustituido;

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

el anillo B³ es un grupo pirimidina no sustituido.

En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:

15



20

en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno;

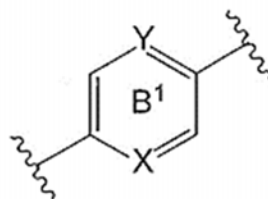
el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos; y

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido.

25

En algunas modalidades, el anillo B se selecciona de los grupos de la fórmula:

30



en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno (como, por ejemplo, X es nitrógeno e Y es carbono);

y

35

el anillo B¹ no está sustituido.

En algunas modalidades, Z se selecciona de CH₂, CF₂, O y NH.

En algunas modalidades de la presente divulgación, Z se selecciona de CH₂, O y NH.

En algunas modalidades, Z es CH₂ u O.

Los ejemplos no limitantes de compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos.

Compuesto I-1

5 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor y cloro) y grupo alquilo de C₁₋₃ (como, por ejemplo, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con uno a tres flúor;

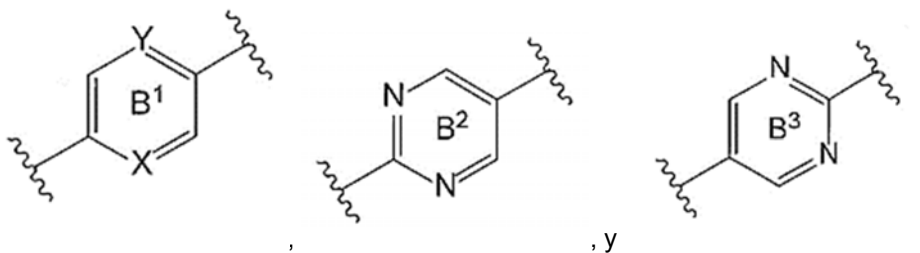
R² se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ (como, por ejemplo, un grupo metilo y un grupo etilo) opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor;

10 R³ se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro (como, por ejemplo, uno o dos) halógenos (como, por ejemplo, flúor);

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:

15



20

en donde:

X e Y se seleccionan cada uno independientemente de carbono y nitrógeno;

el anillo B¹ se selecciona de un grupo benceno no sustituido, grupos piridina no sustituidos y un grupo pirazina no sustituido;

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

25

el anillo B³ es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z se selecciona de CH₂, CF₂, O y NH.

Compuesto I-2

Un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, en donde:

30 R¹ se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor y cloro) y grupos alquilo de C₁₋₃ (como, por ejemplo, un grupo metilo) opcionalmente sustituidos con uno o dos flúor;

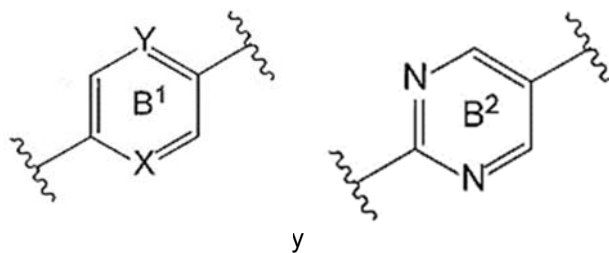
R² se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ no sustituidos (como, por ejemplo, un grupo metilo);

R³ se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo se selecciona de grupos benceno opcionalmente sustituidos con uno o dos (como, por ejemplo, uno) halógenos (como, por ejemplo, flúor);

35

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno (como, por ejemplo, X es nitrógeno e Y es carbono);

el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos; y

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z es CH₂ u O.

Compuesto I-3

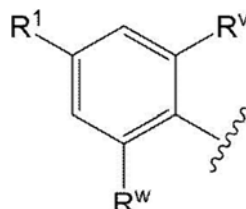
Un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor y cloro) y grupos alquilo de C₁₋₃ (como, por ejemplo, un grupo metilo) opcionalmente sustituidos con uno o dos flúor;

R² se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ no sustituidos (como, por ejemplo, un grupo metilo);

R³ se selecciona de grupos hidrógeno e hidroxilo;

el anillo A se selecciona de los grupos de la fórmula:

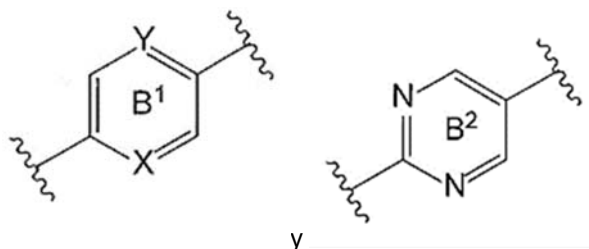


en donde:

R^v se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor); y

R^w se selecciona de hidrógeno y halógenos (como, por ejemplo, flúor);

el anillo B se selecciona de los grupos de las siguientes fórmulas:



en donde:

uno de X e Y es carbono y el otro es nitrógeno (como, por ejemplo, X es nitrógeno e Y es carbono);

el anillo B¹ se selecciona de grupos piridina no sustituidos; y

el anillo B² es un grupo pirimidina no sustituido; y

Z es CH₂ u O.

Los ejemplos no limitantes de compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos de los siguientes
5 ejemplos 1 a 50.

En algunas modalidades, la sal de un compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales con una base inorgánica, sales con una base orgánica, sales con un ácido inorgánico, sales con un ácido orgánico y sales con un aminoácido básico o ácido.

10 Los ejemplos no limitantes de sales con una base inorgánica incluyen: sales de metales alcalinos, como, por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, como, por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio y sales de amonio.

Los ejemplos no limitantes de sales con una base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina
15 [tris(hidroxiometil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitclohexilamina o N,N-dibenciletilenodiamina.

Los ejemplos no limitantes de sales con un ácido inorgánico incluyen sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Los ejemplos no limitantes de sales con un ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido
20 acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Los ejemplos no limitantes de sales con un aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina u ornitina.

25 Los ejemplos no limitantes de sales con un aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico o ácido glutámico.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar como un profármaco.

En algunas modalidades, un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) es un compuesto que se convierte en un compuesto de la fórmula (I) por reacción con una enzima, un ácido gástrico, etc., en
30 condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se convierte en un compuesto de la fórmula (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares, y un compuesto que se convierte en un compuesto de la fórmula (I) por hidrólisis y similares por el ácido gástrico, etc.

Los ejemplos no limitantes de profármacos de un compuesto de la fórmula (I) incluyen: compuestos en los que el grupo amino del compuesto de la fórmula (I) está acilado, alquilado o fosforilado (como, por
35 ejemplo, un compuesto en el que el grupo amino del compuesto de la fórmula (I) está eicosanoilado, alanilado, pentiloaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahydrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado); compuestos en los que el grupo

hidroxi del compuesto de la fórmula (I) está acilado, alquilado, fosforilado o borado (como, por ejemplo, un compuesto en el que el grupo hidroxi del compuesto de la fórmula (I) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); compuestos en los que el grupo carboxi del compuesto de la fórmula (I) está esterificado o amidado (como, por ejemplo, un compuesto en el que el grupo carboxi del compuesto de la fórmula (I) está esterificado con etilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloxi-metilo, esterificado con etoxycarboniloxietilo, esterificado con ftalidilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidado) y similares. Estos profármacos se pueden producir a partir de compuestos de la fórmula (I) por métodos conocidos por los técnicos en la materia.

En algunas modalidades, un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUHIIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En algunas modalidades, un profármaco puede formar una sal y los ejemplos de dichas sales incluyen aquellas ejemplificadas como sales de un compuesto de la fórmula (I) anteriormente.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) se puede marcar por un isótopo (como, por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S y ^{125}I) y similares.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) marcado por o sustituido con un isótopo, se puede utilizar, por ejemplo, como trazador en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (trazador PET) y puede ser útil en campos como el diagnóstico médico.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un no solvato o un solvato.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) incluye también una forma de conversión del deuterio obtenida mediante la conversión de ^1H a ^2H (D).

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) puede ser un cocrystal o sal del cocrystal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, un cocrystal o una sal de cocrystal es una sustancia cristalina compuesta por dos o más tipos de sustancias únicas que son sólidas a temperatura ambiente, cada una de las cuales tiene diferentes propiedades físicas (como, por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o la sal del cocrystal se puede producir de acuerdo con un método de cocrystalización conocido por los técnicos en la materia.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede utilizar tal cual o formando una composición farmacéutica mediante la mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable o similar. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede utilizar como agente profiláctico o terapéutico para diversas enfermedades descritas a continuación en mamíferos (como, por ejemplo, humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos y monos).

Los ejemplos no limitantes de vehículos farmacológicamente aceptables incluyen varios materiales portadores orgánicos o inorgánicos utilizados convencionalmente como materiales de formulación. En algunas modalidades, las formulaciones sólidas comprenden un excipiente, un lubricante, un aglutinante, un desintegrante o similares. En algunas modalidades, las formulaciones líquidas comprenden un
 5 disolvente, un agente de solubilización, un agente de suspensión, un agente de isotonicidad, un amortiguador, un agente calmante o similares. En algunas modalidades, se puede agregar un aditivo a la formulación, como un conservante, un antioxidante, un colorante o un edulcorante, según sea necesario.

Los ejemplos no limitantes de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución,
 10 carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.

Los ejemplos no limitantes de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma
 15 arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos no limitantes de agentes disgregantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón sódico, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen agua para inyectables, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de semilla de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos no limitantes de agentes de solubilización incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de
 25 sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos no limitantes de agentes de suspensión incluyen un tensoactivo como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerilo; un polímero hidrofílico como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e
 30 hidroxipropilcelulosa; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno.

Los ejemplos no limitantes de agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos no limitantes de agentes amortiguadores incluyen una solución amortiguadora, como un fosfato, un acetato, un carbonato y un citrato.

Los ejemplos no limitantes de agentes calmantes incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen sulfato y ascorbato.

Los ejemplos no limitantes de colorantes incluyen un tinte de alquitrán comestible soluble en agua (como, por ejemplo, un colorante alimentario como rojo comestible núm. 2 y núm. 3, amarillo comestible núm. 4 y núm. 5 y azul comestible núm. 1 y núm. 2), un colorante de laca insoluble en agua (como, por ejemplo, una sal de aluminio del colorante de alquitrán comestible soluble en agua mencionado anteriormente), un colorante natural (como, por ejemplo, β -caroteno, clorofila y tinte de Bengala).

Los ejemplos no limitantes de edulcorantes incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartame y stevia.

Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación farmacéutica de la presente descripción incluyen formulaciones orales como comprimidos/tabletas (como, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, tabletas sublinguales, tabletas de desintegración oral, tabletas bucales y similares), píldoras, polvos, gránulos, cápsulas (como, por ejemplo, cápsulas blandas y microcápsulas), trociscos, jarabes, líquidos, emulsiones, agentes de suspensión, aerosoles, películas (como, por ejemplo, películas orales que se desintegran y parches para la mucosa oral); y formulaciones parenterales como inyecciones (como, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales e infusiones), agentes tópicos (como, por ejemplo, formulaciones transdérmicas, ungüentos, lociones y parches), supositorios (como, por ejemplo, supositorios rectales y óvulos vaginales), gránulos, agentes parenterales, agentes transpulmonares (como, por ejemplo, inhalantes) y gotas oculares.

Un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, o un profármaco del mismo o una composición farmacéutica de la presente divulgación se puede administrar por vía oral o parenteral (como, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, mediante instilación, intracerebral, endorrectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, cercanas al tumor y similares) o administradas directamente a las lesiones.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser formulaciones de liberación controlada, como, por ejemplo, formulaciones de liberación rápida o formulaciones de liberación sostenida (como, por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden producir mediante un método comúnmente utilizado en el campo de la tecnología farmacéutica, como, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa.

En algunas modalidades, el contenido de un compuesto de la presente divulgación en una composición farmacéutica de la presente divulgación puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a 100 % en peso. El contenido de un compuesto de la presente divulgación depende de la forma de dosificación, la dosis del compuesto y similares.

En algunas modalidades, cuando se produce un agente oral, el recubrimiento se puede depositar con el fin de enmascarar el sabor, mejorar una propiedad entérica o mejorar la durabilidad.

Los ejemplos no limitantes de bases de recubrimiento incluyen bases de recubrimiento de azúcar,

bases de recubrimiento de películas solubles en agua, bases de recubrimiento de películas entéricas y bases de recubrimiento de películas de liberación sostenida.

En algunas modalidades, se utiliza la sacarosa como una base de recubrimiento de azúcar. En algunas modalidades, se pueden utilizar conjuntamente uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano y cera de Carnauba.

Los ejemplos no limitantes de bases de recubrimiento de películas solubles en agua incluyen: moléculas de alto peso molecular a base de celulosa, como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxietilcelulosa; moléculas sintéticas de alto peso molecular, como, por ejemplo dietilamino acetato de polivinil acetal, copolímero de aminoalquilmetacrilato E [Eudragit E (nombre comercial)] y polivinilpirrolidona; y polisacáridos, como, por ejemplo, pululano.

Los ejemplos no limitantes de bases de recubrimiento de película entérica incluyen: moléculas de alto peso molecular basadas en celulosa, como, por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y acetato de ftalato de celulosa; moléculas de alto peso molecular a base de acrilato, como, por ejemplo, copolímero de metacrilato L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de metacrilato LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)] y copolímero de metacrilato S [Eudragit S (nombre comercial)]; y productos naturales como, por ejemplo, goma laca.

Los ejemplos no limitantes de bases de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen: moléculas de alto peso molecular basadas en celulosa, como, por ejemplo, etilcelulosa; y moléculas de alto peso molecular a base de acrilato, como, por ejemplo, copolímero de aminoalquilmetacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)] y suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)].

En algunas modalidades, las bases de recubrimiento descritas anteriormente se pueden usar mezclando dos o más tipos de base de recubrimiento en una proporción adecuada. En algunas modalidades, se puede usar un agente de protección contra la luz como óxido de titanio y sesquióxido de hierro para el recubrimiento.

Un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo puede tener una acción antagonista sobre un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B. En algunas modalidades, la acción antagonista sobre un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B se confirma, por ejemplo, mediante un efecto supresor sobre la activación del receptor (como, por ejemplo, la entrada de iones de calcio intracelular (Ca^{2+}) inducida por ácido glutámico).

En algunas modalidades, el receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B es un receptor compuesto por cuatro subunidades en total, incluida una subunidad NR2B y otras tres subunidades de dos o tres tipos seleccionados de NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A y NR3B.

En algunas modalidades, el receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B es un receptor compuesto de cuatro subunidades que incluyen un heterodímero de NR1 y NR2B, un tipo de subunidad seleccionado de NR2A, NR2B, NR2C y NR2D y un heterodímero de NR1.

En algunas modalidades, el receptor de NMDA que contiene la subunidad NR2B es un receptor

compuesto por cuatro subunidades que consisten en dos conjuntos de heterodímeros de NR1 y NR2B.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo muestran baja toxicidad (como, por ejemplo, cardiotoxicidad, toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar y carcinogenicidad) y menos efectos secundarios (como, por ejemplo, efectos secundarios psicotomiméticos). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede usar como agente profiláctico, agente terapéutico o agente de diagnóstico para diversas enfermedades en mamíferos.

En algunas modalidades, se espera que un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo muestre una baja mutagenicidad en las pruebas de Ames y/o un bajo efecto de inhibición del hERG (gen humano relacionado con ether-a-go-go). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, o un profármaco del mismo muestre una baja excreción extracerebral a través del transportador BCRP (proteína resistente al cáncer de mama, por sus siglas en inglés) y/o una estabilidad superior frente al metabolismo conjugado.

En algunas modalidades, se espera que un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo tengan una transferibilidad intracerebral superior.

Un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede usar como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades centrales y periféricas. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo pueden ser útiles como agente profiláctico o terapéutico para diversas enfermedades, como, por ejemplo:

(1) enfermedades psiquiátricas (como, por ejemplo, depresión mayor (incluida la depresión mayor no tratable y la depresión resistente al tratamiento), trastorno depresivo menor, depresión bipolar, depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, trastorno depresivo mayor asociado con psicosis (incluyendo trastorno delirante y esquizofrenia), episodios de humor maníaco o mixto, episodios de humor hipomaníaco, episodios de depresión con rasgos atípicos, episodios de depresión con rasgos melancólicos, episodios de depresión con rasgos tónicos, episodios de depresión después de un accidente cerebrovascular (los anteriores se indican a veces como “depresión” en la presente especificación), trastorno distímico, trastorno emocional (como, por ejemplo, trastorno afectivo estacional y similares), delirio, síntomas periféricos de demencia (como, por ejemplo, síntomas psiquiátricos o anomalías de comportamiento), ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, neurosis por ansiedad, trastorno del estado de ánimo, trastorno ciclotímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, delirios o trastorno esquizoafectivo depresivo, trastorno de personalidad paranoide, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, trastorno de adaptación, trastorno bipolar (incluyendo el trastorno bipolar tipo I y el trastorno bipolar tipo II), neurosis, esquizofrenia (como, por ejemplo, síntomas positivos, síntomas negativos, trastorno de la memoria, esquizofrenia delirante, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada y esquizofrenia residual), trastornos similares a la esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica,

neurosis obsesivo-compulsiva, epilepsia, síndrome de epilepsia refractaria pediátrica, síndrome de West, psicosis por ansiedad, anormalidades emocionales, ciclotimia, hipersensibilidad nerviosa, desmayos, indulgencia, disminución de la libido, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos psicóticos (como, por ejemplo, trastornos psicóticos de corta duración y trastornos psicóticos compartidos),

5 psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, obesidad, inhalantes, opioides o fenciclidina, trastorno delirante, síndrome de Noonan, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Silver Russell, esclerosis nodular, síndrome de Williams, síndrome de Kallmann, síndrome de Rubinstein-Taybi, trastorno del movimiento, retraso mental, tendencia paranoide;

10 (2) enfermedad neurodegenerativa, como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia por infarto cerebral múltiple, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal tipo Parkinson, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con las drogas, 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

15 asociada a un traumatismo cerebral, neurodegeneración asociada al ictus, neurodegeneración asociada al infarto cerebral, neurodegeneración asociada a la hipoglucemia, neurodegeneración asociada a la epilepsia, neurodegeneración asociada a la neurotoxicidad, atrofia multisistémica, lesión medular, demencia relacionada con el SIDA, parálisis nuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, síndrome de Down, demencia vascular, enfermedad de Parkinson tras

20 una encefalitis, demencia por cuerpos de Lewy, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurogénica motora (ENM), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad por priones, parálisis cerebral, esclerosis múltiple y neuromiopatía;

(3) trastorno amnésico, deterioro cognitivo leve, trastorno del aprendizaje (como, por ejemplo, dislexia, disgrafía y discalculia) y deterioro cognitivo y de la memoria con el envejecimiento (como, por

25 ejemplo, deterioro de la memoria relacionado con la edad y demencia senil);

(4) trastorno del sueño (como, por ejemplo, trastorno intrínseco del sueño (como, por ejemplo, insomnio psicofisiológico y similares), trastorno extrínseco del sueño, trastorno del ritmo circadiano (como, por ejemplo, síndrome de cambio de huso horario (jet lag), trastorno del sueño por turnos, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de recesión de la fase del sueño, síndrome de adelanto de la fase del sueño, no

30 despertar en 24 horas y similares), parasomnia, trastorno del sueño asociado a un trastorno interno o psiquiátrico (como, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión y neurosis por ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis por insomnio y síndrome de apnea del sueño;

(5) depresión respiratoria debida a anestésicos, enfermedades traumáticas, enfermedades

35 neurodegenerativas o similares;

(6) dolor, como, por ejemplo, dolor psicógeno (como, por ejemplo trastorno de expresión física, trastorno de dolor, trastorno de somatización, hipocondría, trastorno de conversión y dolor crónico con

depresión), dolor inflamatorio, dolor neuropático periférico, dolor neuropático central, dolor neuropático, dolor agudo, dolor refractario, dolor persistente canceroso, dolor irruptivo canceroso, dolor persistente, dolor físico, dolor irruptivo, dolor crónico, sensibilidad, dolor general, dolor sordo, enfermedad del dolor cutáneo, dolor irradiado, dolor y síndrome de dolor postoracotomía;

5 (7) sordera, como, por ejemplo, sordera por kanamicina, sordera por estreptomycin, sordera tóxica, sordera senil, pérdida auditiva neurosensorial bilateral idiopática, sordera súbita, sordera adquirida, sordera hereditaria, sordera orgánica, pérdida auditiva neurosensorial aguda, sordera ocupacional e hipoacusia neurosensorial de graves;

(8) lesión cerebral traumática y trastorno asociado o complicación de la misma, síndrome posterior
 10 a una conmoción cerebral, síndrome de la sacudida infantil, accidente cerebrovascular, degeneración macular asociada a la edad, temblor palatino del ojo, espasmo, dolor del miembro fantasma, síndrome letárgico por radiación, pérdida nerviosa del apetito, trastorno alimentario, anorexia nerviosa, hiperfagia, otros trastornos alimentarios, alcoholismo, abuso de alcohol, olvido del alcohol, delirios de alcohol, preferencia de alcohol, abstinencia de alcohol, psicosis de alcohol, intoxicación con alcohol, celos por
 15 alcohol, psicosis maníaca por alcohol, trastorno mental dependiente de alcohol, encefalopatía hepática, preferencia de drogas, fobia a las drogas, aficionado de las drogas, abuso de drogas, dependencia de las drogas, abstinencia de las drogas, migraña, cefalea por estrés, cefalea tensional, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, desequilibrio autonómico, alopecia, glaucoma, hipertensión, cardiopatía, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperventilación, asma
 20 bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, lupus eritematoso sistémico, impotencia, trastorno de la menopausia, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia por infección con VIH, síndrome de inmunodeficiencia por estrés, fiebre cerebroespinal, hipertrofia terminal, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera digestiva, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno
 25 gastrointestinal por estrés, vómitos por nervios, diarrea, estreñimiento e íleo postoperatorio.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo puede ser útil para la prevención o el tratamiento de la depresión (incluida la depresión mayor, depresión no tratable, depresión resistente al tratamiento y similares), trastorno bipolar, migraña, dolor o síntomas periféricos de demencia.

30 Tanto la depresión como el trastorno bipolar se pueden caracterizar por un estado depresivo, o por un estado depresivo y un estado maníaco durante un largo período de tiempo. Actualmente, se ha comprobado que la administración única intravenosa de ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, mejora de forma rápida y continua los síntomas de la depresión asociados a la depresión mayor y al trastorno bipolar [Therapeutic Advances in Psychopharmacology (Ther. Adv. Psychopharmacol.) Vol. 4,
 35 página 75 a 99, 2014]. Además, se ha informado de que los síntomas de la depresión resistente al tratamiento mejoran significativamente con la administración intravenosa continua de CP-101,606 que son antagonistas del receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B [Journal of Clinical Psychopharmacology

(J. Clin. Psychopharmacol.) Vol. 28, página 631 a 637, 2008]. Por lo tanto, el compuesto de la presente divulgación es prometedor como agente profiláctico o terapéutico para la depresión resistente al tratamiento.

5 La migraña es un dolor de cabeza primario crónico y paroxístico. Se desconoce el mecanismo de aparición, pero se cree que se produce junto con anomalías del procesamiento del sistema nervioso central, anomalías del sistema neurovascular del trigémino o similares. En el estudio del proceso fisiopatológico de las migrañas, especialmente del aura de las mismas, ha llamado la atención el fenómeno de la depresión de diseminación cortical (depresión de diseminación cortical). En una prueba experimental de depresión de diseminación cortical con roedores, se ha informado que el CP-101,606 y el Ro25-6981,
10 que son antagonistas del receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B, suprimen el número de apariciones y la profundidad de la depresión de diseminación cortical [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (J. Pharmacol. Exp. Ther.) Vol. 321, página 564 a 572, 2007]. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo puede ser útil como agente profiláctico o terapéutico para las migrañas.

15 El dolor se clasifica en dolor agudo, en el que el dolor se mantiene durante un periodo de tiempo relativamente corto y en dolor crónico, en el que el dolor se mantiene durante tres meses o más o reaparece, el dolor se mantiene durante más de un mes después de la recuperación del daño tisular agudo, o se observa una lesión acompañante que no se cura. El receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B es altamente expresado en el cuerno posterior de la médula espinal, que desempeña un papel importante
20 en la recepción del dolor. Se ha sugerido que el dolor puede estar controlado por el control funcional del receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B. De hecho, se ha informado de que el valor del umbral del dolor aumenta con la operación de modificación genética que provoca la disminución de la función de la subunidad NR2B [European Journal of Neuroscience (Eur. J. Neurosci.) Vol. 32, página 798 a 810, 2010]. Además, se ha informado de que el valor del umbral del dolor aumenta con Ifenprodil, que es un antagonista
25 del receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B [Pain (Pain), Vol. 153, página 1022 a 1029, 2012]. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo puede ser útil como agente profiláctico o terapéutico para el dolor.

La demencia es un deterioro crónico, general y generalmente irreversible de la capacidad cognitiva. La reducción de la calidad de vida de los pacientes causada por la disminución de la capacidad cognitiva
30 es notable, pero los síntomas periféricos de la demencia (como, por ejemplo, los síntomas mentales o las anomalías de comportamiento) también se consideran un factor importante en la disminución de la calidad de vida del paciente y/o del cuidador. Aunque no existe ninguna intervención terapéutica eficaz para los síntomas periféricos de la demencia, se ha informado de que los síntomas periféricos de la demencia mejoran parcialmente con la administración de memantina, un antagonista del receptor NMDA [The Annals
35 of Pharmacotherapy (Ann. Pharmacother.) Vol. 42, página 32 a 38, 2007]. Los receptores NMDA que contienen las subunidades NR2B están ampliamente distribuidos por regiones cerebrales distintas del cerebelo, pero se ha informado de que los síntomas periféricos de la demencia están relacionados con

anomalías de la materia blanca en regiones cerebrales distintas del cerebelo [Journal of the Neurological Sciences (J. Neurol. Sci.) Vol. 337, página 162 a 166, 2014]. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo puede ser útil como agente profiláctico o terapéutico para los síntomas periféricos de la demencia.

5 La dosis de un compuesto de la fórmula (I), de una sal del mismo o de un profármaco del mismo puede variar en función del objetivo de la administración, la vía de administración, la enfermedad blanco, los síntomas o similares, pero, por ejemplo, cuando la administración oral o parenteral se realiza a un paciente adulto, una cantidad habitual para una sola vez puede ser de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal, como, por ejemplo, de 0.1 a 50 mg/kg de peso corporal, como, por ejemplo, de 0.5 a 20
10 mg/kg de peso corporal y la cantidad se puede administrar de una a tres veces al día.

Un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede utilizar en combinación con otros principios activos (de aquí en adelante, abreviado como fármaco concomitante).

Los ejemplos no limitantes de fármacos concomitantes incluyen los siguientes fármacos; un inhibidor de la acetilcolinesterasa (como, por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina y zanapezilo),
15 un nootrópico (como, por ejemplo, memantina), un supresor de la producción, secreción, acumulación, agregación y/o depósito de la proteína β -amiloide, un 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, un principio activo óptico del mismo, una sal del mismo y un hidrato del mismo y OM99-2 (WO 01/00663)), un inhibidor de la γ -secretasa, un inhibidor de la agregación de la proteína β -amiloide (por ejemplo, PTI-00703,
25 ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP H11-514333 T), PPI-558 (JP 2001-500852 T), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), un activador de las funciones cerebrales, como una vacuna contra el β -amiloide y una enzima degradadora del β -amiloide, (como, por ejemplo, aniracetam y nicergolina), un medicamento terapéutico para la enfermedad de Parkinson (como, por ejemplo, un agonista de los receptores de dopamina (como, por ejemplo, L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina y amantadina), un inhibidor de la oxidasa monoamiloide (MAO) (como, por ejemplo, deprenil, selegilina, remasemida y riluzol), un agente anticolinérgico (como, por ejemplo, trihexifenidilo y biperideno), un inhibidor de COMT (como, por ejemplo, entacapona)), un agente terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (como, por ejemplo, un factor neurotrófico como riluzol), un agente terapéutico para el comportamiento anormal asociado a la progresión de la demencia, deambulación y similares (como, por
30 ejemplo, un sedante y un ansiolítico), un inhibidor de la apoptosis (como, por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556 y CEP-1347), un promotor de la diferenciación/regeneración nerviosa (como, por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosáptido, 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 sustancia ópticamente activa de la misma, una sal de la misma y un hidrato de la misma), un antiinflamatorio no esteroideo (como, por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina y similares), un fármaco esteroide (como, por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona y similares), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés), un fármaco anticitocinas (como, por ejemplo, un inhibidor del TNF y un inhibidor de la MAP quinasa), un agente terapéutico para la incontinencia urinaria/orina frecuente (como, por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina y clorhidrato de propiverina), un inhibidor de la fosfodiesterasa (como, por ejemplo, sildenafil (citrato)), un agonista de la dopamina (como, por ejemplo, apomorfina), un fármaco antiarrítmico (como, por ejemplo, mexiletina), una hormona sexual o un derivado de la misma (como, por ejemplo, progesterona, estradiol y benzoato de estradiol), un agente terapéutico para la osteoporosis (como, por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidratado e incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), un antagonista del receptor de calcio, un agente terapéutico para el insomnio (como, por ejemplo, un fármaco benzodiazepínico, un fármaco no benzodiazepínico, un agonista de la melatonina y un antagonista del receptor de la orexina), un fármaco para la esquizofrenia (como, por ejemplo, un antipsicótico típico, como, por ejemplo, haloperidol; un antipsicótico atípico, como, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona y aripiprazol; un fármaco que afecta al receptor metabólico del glutamato o al receptor del glutamato conjugado del canal iónico; y un inhibidor de la fosfodiesterasa), un fármaco benzodiazepínico (como, por ejemplo, clordiazepóxido, diazepam, clorazepato potásico, lorazepam, alprazolam y similares), un inhibidor de los canales de calcio tipo L (como, por ejemplo, pregabalina y similares), un fármaco antidepresivo tricíclico o tetracíclico (como, por ejemplo, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de mianserina, sal de maleato de setiptilina y similares), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (como, por ejemplo, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, oxalato de escitalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina hidratado y similares), un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (como, por ejemplo clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, desvenlafaxina y similares), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (como, por ejemplo, mesilato de reboxetina y similares), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de bupropión, un agonista 5-HT_{1A} (como, por ejemplo, clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osetozotán y similares), un antagonista 5-HT_{2A}, un agonista inverso 5-HT_{2A}, un antagonista 5-HT₃ (como, por ejemplo, ciamemazina y similares), un inhibidor β selectivo no cardíaco (como, por ejemplo, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol y similares), un antagonista de la histamina H₁, un antagonista del CRF, otros agentes ansiolíticos (como, por ejemplo, meprobamato y similares), un antagonista de la taquicina, un fármaco que afecta al receptor metabólico del glutamato, un antagonista de CCK, un antagonista de la adrenalina

β 3 (como, por ejemplo, clorhidrato de amibegrón y similares), un inhibidor de la GAT-1, un inhibidor de los canales de calcio de tipo N, un inhibidor de la carbonato deshidrogenasa tipo 2, un agonista del sitio de la glicina NMDA, un antagonista del NMDA (como, por ejemplo, memantina, ketamina, anfetamina y similares), un agonista del receptor periférico de la benzodiazepina, un antagonista del receptor de la vasopresina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un antagonista de los opioides, un agonista de los opioides, uridina, un agonista de los receptores del ácido nicotínico, hormona tiroidea, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona liberadora de la hormona estimulante de la tiroides (TRH), un inhibidor de MAO (como, por ejemplo, sulfato de fenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida y similares), un agente terapéutico para el trastorno bipolar (como, por ejemplo, carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato y similares), un antagonista del cannabinoide CB1, un inhibidor de FAAH, un inhibidor de los canales de sodio, un fármaco contra el TDAH (como, por ejemplo, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina y similares), un fármaco para el alcoholismo, un fármaco para el autismo, un fármaco para el síndrome de fatiga crónica, un fármaco para el espasmo, un fármaco para la fibromialgia, un fármaco para el dolor de cabeza, un fármaco para dejar de fumar, un fármaco para la miastenia gravis, un fármaco para el infarto cerebral, un fármaco para la manía, un fármaco para la hipersomnia, un fármaco para el dolor, un fármaco para la distimia, un fármaco para el desequilibrio autonómico, un fármaco para la disfunción sexual masculina y femenina, un fármaco para la migraña, un fármaco para el juego patológico, un fármaco para el síndrome de inmovilidad de los miembros inferiores, un fármaco para la adicción a sustancias, un fármaco para enfermedades relacionadas con el alcohol, un fármaco para el síndrome de hipersensibilidad intestinal, un fármaco para trastornos lipídicos, como, por ejemplo, fármacos reductores del colesterol (como, por ejemplo, estatinas y similares), fibratos y un inhibidor de la síntesis de escualeno), un fármaco para el comportamiento anormal o un agente supresor de los hábitos de deambulación debidos a la demencia (como, por ejemplo, un sedante, un fármaco ansiolítico y similares), un fármaco contra la obesidad, un fármaco antidiabético, un fármaco para la complicación diabética, un fármaco para la hipertensión, un fármaco para la hipotensión, un diurético, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente antitrombótico, un agente anticanceroso, un fármaco de anticuerpos, un ácido nucleico o un derivado del ácido nucleico, un fármaco aptámero y similares.

Los fármacos concomitantes descritos en la presente se pueden utilizar combinando dos o más tipos en una proporción adecuada.

Además, cuando un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se utiliza en el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente, el compuesto, la sal o el profármaco se pueden utilizar en combinación con una formulación biológica (como, por ejemplo, un fármaco de anticuerpos, un ácido nucleico o un derivado del ácido nucleico, un fármaco aptámero y una formulación de vacuna), en combinación con una terapia génica y similares, o en combinación con un tratamiento en un área psiquiátrica sin fármacos.

Los ejemplos de tratamiento en un área psiquiátrica sin medicamentos incluyen terapia electroconvulsiva modificada, terapia de estimulación cerebral profunda, terapia de estimulación magnética

transcraneal repetida y psicoterapia, incluida la terapia cognitiva conductual.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede usar en combinación con varios métodos de regeneración de órganos, como, por ejemplo, regeneración cardíaca, regeneración renal, regeneración pancreática y regeneración vascular, una terapia de trasplante de células utilizando células de la médula ósea (como, por ejemplo, células mononucleares de la médula y células madre de la médula) y órganos artificiales (como, por ejemplo, vasos sanguíneos artificiales y láminas de células musculares cardíacas) utilizando ingeniería tisular.

Al combinar un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo con un fármaco concomitante,

(1) la dosis se puede reducir en comparación con el caso de la administración solo del compuesto de la fórmula (I), de una sal del mismo o de un profármaco del mismo o el fármaco concomitante;

(2) dependiendo de los síntomas del paciente (leves, graves o similares), se puede seleccionar un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante;

(3) el período de tratamiento se puede establecer en un período largo seleccionando un fármaco concomitante que tenga un mecanismo de acción diferente al de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo;

(4) el efecto terapéutico se puede mantener seleccionando un fármaco concomitante que tenga un mecanismo de acción diferente al del compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo; y

(5) utilizando el compuesto de la presente divulgación y el fármaco concomitante en combinación, se pueden obtener efectos excelentes, como un efecto sinérgico.

En lo sucesivo, el uso combinado de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante se denomina "terapia combinada de la presente divulgación".

Cuando se utiliza una terapia combinada de la presente divulgación, el tiempo de administración de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante no está limitado y un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, o un profármaco del mismo o una composición farmacéutica que comprende el mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica que comprende el mismo se pueden administrar simultáneamente al sujeto de administración (como una formulación única o como formulaciones separadas), o se pueden administrar en momentos diferentes. En el caso de administrar en un momento diferente, para el orden de administración, se puede administrar antes un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo o el fármaco concomitante. Además, un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo se puede administrar después de administrar continuamente el fármaco concomitante durante un periodo fijo.

La dosis del fármaco contaminante se puede basar en la dosis utilizada clínicamente, y se puede seleccionar adecuadamente en función del objetivo de la administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

La dosis del fármaco concomitante se puede seleccionar de forma adecuada con base en la dosis utilizada clínicamente. Además, la proporción de mezcla de un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo y el fármaco concomitante se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con el objetivo de la administración, la vía de administración, la enfermedad blanco, los síntomas, la combinación y similares.

Los métodos para preparar un compuesto de la fórmula (I) se describen a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en cada paso de los siguientes métodos de producción y los compuestos obtenidos pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales similares a las mencionadas, sales del compuesto de la presente divulgación y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada paso es un compuesto libre, el compuesto se puede convertir en la sal blanco por un método conocido por los técnicos en la materia. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada paso es una sal, el compuesto puede ser convertido en un cuerpo libre u otro tipo de sal blanco por un método conocido por los técnicos en la materia.

El compuesto obtenido en cada paso se puede utilizar en la siguiente reacción como la mezcla de reacción de la misma o, después de su obtención, como producto crudo de la misma. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada paso se puede aislar y/o purificar a partir de la mezcla de reacción por medios de separación, como, por ejemplo, concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolventes, fraccionamiento, cromatografía, o similares, de acuerdo con los métodos convencionales en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

Cuando los materiales de partida para cada paso y los reactivos están disponibles en el mercado, los productos disponibles en el mercado se pueden utilizar tal cual.

En la reacción de cada paso, el tiempo de reacción puede diferir dependiendo de los reactivos o disolventes utilizados, pero a menos que se indique lo contrario, normalmente es de 1 minuto a 48 horas, como, por ejemplo, de 10 minutos a 8 horas.

En la reacción de cada paso, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los reactivos o disolventes utilizados, pero a menos que se indique lo contrario, es normalmente de -78 °C a 300 °C, como por ejemplo, de -78 °C a 150 °C.

En la reacción de cada paso, la presión puede diferir dependiendo de los reactivos o disolventes utilizados, pero a menos que se indique lo contrario, es normalmente de 1 atm a 20 atm, como 1 atm a 3 atm.

En la reacción de cada paso, por ejemplo, se puede utilizar un dispositivo de síntesis por microondas como Initiator fabricado por Biotage. La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los reactivos o disolventes utilizados, pero a menos que se indique lo contrario, normalmente es de temperatura ambiente a 300 °C, como, por ejemplo, de 50 °C a 250 °C. El tiempo de reacción puede variar dependiendo de los reactivos o disolventes utilizados, pero a menos que se indique lo contrario, es normalmente de 1 minuto a 48 horas, como, por ejemplo, de 1 minuto a 8 horas.

En la reacción de cada paso, a menos que se indique lo contrario, se puede utilizar un reactivo en

una cantidad de 0.5 equivalentes a 20 equivalentes, como, por ejemplo, de 0.8 equivalentes a 5 equivalentes, en relación con el sustrato. Cuando se utiliza un reactivo como catalizador, el reactivo se puede utilizar en una cantidad de 0.001 equivalentes a 1 equivalente, como, por ejemplo, de 0.01 equivalentes a 0.2 equivalentes, en relación con el sustrato. Cuando un reactivo sirve también como

5 disolvente de la reacción, el reactivo puede ser el utilizado en la cantidad de un disolvente.

En la reacción de cada paso, a menos que se indique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo en ausencia de un disolvente o por disolución o suspensión en un disolvente adecuado. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen los disolventes descritos en los ejemplos y en los siguientes:

- 10 alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol y similares;
- éteres: éter dietílico, éter difenílico, 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;
- 15 hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;
- nitrilos: acetonitrilo y similares;
- sulfóxidos: sulfóxido de dimetilo y similares;
- bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
- anhídridos: anhídrido acético y similares;
- ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
- 20 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;
- ésteres: acetato de etilo y similares;
- cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y
- agua.

Los disolventes anteriores se pueden utilizar mezclando dos o más tipos en las proporciones

25 adecuadas.

Cuando se utiliza una base en la reacción de cada proceso, se puede utilizar una base que se muestra a continuación o una base descrita en los ejemplos:

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

Cuando se utiliza un ácido o un catalizador ácido en la reacción de cada proceso, se puede utilizar

un ácido o un catalizador ácido que se muestra a continuación o un ácido o catalizador ácido descrito en los ejemplos:

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;

5 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-camforsulfónico y similares; y

ácidos de Lewis: complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

La reacción de cada paso se realiza, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con un
10 método conocido por los técnicos en la materia, incluyendo, por ejemplo, un método descrito en: Jikken Kagaku Kouza 5ª edición, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, revisada, 2ª edición (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Revised Organic Name Reactions: Mechanisms and Essence (por Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volúmenes I
15 a VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experiential Procedures (por Jie Jack Li, publicado por OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 al Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducción supervisada por Kiyoshi Tomioka, publicada por Kagaku-Dojin); o
20 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), publicada en 1989; o similares; o un método descrito en los ejemplos.

En cada paso, se lleva a cabo una reacción de protección o desprotección de un grupo funcional de acuerdo con un método conocido por los técnicos en la materia, como, por ejemplo, un método descrito en: "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed.," publicado por Wiley-Interscience en 2007 (por
Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed.," publicado por Thieme en 2004 (por
25 P. J. Kocienski); o similares, o un método descrito en los ejemplos.

Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de grupos hidroxilo, como los alcoholes y los grupos hidroxilo fenólicos, se incluyen los siguientes: grupos protectores éter, como, por ejemplo, éter metoximetilo, éter bencílico, éter terc-butildimetilsililo, éter tetrahidropiranilo; grupos protectores de ésteres de carboxilato, como, por ejemplo ésteres de acetato; grupos protectores de ésteres de sulfonato, como,
30 por ejemplo, ésteres de metanosulfonato; grupos protectores de ésteres de carbonato, como, por ejemplo, carbonato de terc-butilo.

Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para el grupo carbonilo del aldehído incluyen: grupos acetales protectores, como, por ejemplo, un acetal dimetilo; grupos protectores acetales cíclicos, como, por ejemplo, 1,3-dioxano y similares.

35 Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para el grupo carbonilo de la cetona incluyen: grupos cetales protectores, como, por ejemplo, dimetil cetal; grupos protectores cetales cíclicos, como, por ejemplo, 1,3-dioxano; grupos protectores de oximas, como, por ejemplo, O-metiloxima; grupos protectores

hidrazona, como, por ejemplo, N,N-dimetilhidrazona y similares.

Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para grupos carboxi incluyen: grupos protectores de ésteres, como, por ejemplo, ésteres de metilo; grupos protectores de amidas, como, por ejemplo, N,N-dimetilamida y similares.

- 5 Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para tioles incluyen: grupos protectores de éter, como, por ejemplo, tioéter de bencilo; grupos protectores ésteres, como, por ejemplo, ésteres de tioacetato, tiocarbonatos y tiocarbamatos; y similares.

- Los ejemplos no limitantes de grupos protectores para grupos amino y heterociclos aromáticos como imidazol, pirrol e indol incluyen: grupos protectores carbamato, como, por ejemplo, carbamato de bencilo y carbamato de terc-butilo; grupos protectores amida, como, por ejemplo, acetamida; grupos protectores alquilamina, como, por ejemplo, N-trifenilmetilamina; grupos protectores sulfonamida, como, por ejemplo, metanosulfonamida; grupos 2-(trimetilsilil)etoximetil y similares.

- La eliminación de los grupos protectores se puede realizar mediante un método conocido por los técnicos en la materia, como, por ejemplo un método que utilice un ácido, una base, luz ultravioleta, hidracina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (como, por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción o similares.

- En cada paso, cuando se realiza una reacción de reducción, los ejemplos no limitantes de agentes reductores incluyen: hidruros metálicos, como, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos, como, por ejemplo, el complejo de borano tetrahidrofurano; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce un doble enlace o un triple enlace carbono-carbono, existen métodos en los que se utiliza un catalizador como el paladio-carbono o un catalizador de Lindlar. Además, cuando se reduce un grupo nitro, existen métodos como el uso de un catalizador como el rodio-carbono en presencia de acetato de hierro (II). Además, cuando se reduce un grupo azida, existen métodos como el uso de trifenilfosfina en presencia de agua.

- En cada paso, al realizar una reacción de oxidación, los ejemplos no limitantes de agentes oxidantes incluyen: perácidos, como, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, peroximonosulfato de potasio (OXONE®) e hidroperóxido de terc-butilo; percloratos, como, por ejemplo, perclorato de tetrabutilamonio; cloratos, como, por ejemplo, clorato de sodio; cloritos, como, por ejemplo, clorito de sodio; ácidos periódicos, como, por ejemplo, peryodato de sodio; reactivos de alta valencia de yodo, como, por ejemplo, iodosilbenceno; reactivos que contienen manganeso, como, por ejemplo, dióxido de manganeso y permanganato de potasio; plomos, como, por ejemplo, tetraacetato de plomo; reactivos que contienen cromo, como, por ejemplo clorocromiato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) y reactivos de Jones; compuestos halógenos, como, por ejemplo, N-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; complejos de trióxido de azufre-piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio;

2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de ciclación radical, los ejemplos no limitantes de iniciadores radicales incluyen: compuestos azoicos, como, por ejemplo, azobisisobutironitrilo (AIBN); iniciadores radicales solubles en agua, como, por ejemplo, ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA);
 5 trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo y similares. Además, de los ejemplos no limitantes de reactivos radicales se incluyen tributilestannano, tris(trimetilsilil)silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Wittig, los ejemplos no limitantes del reactivo de Wittig incluyen fosforanos de alquilideno y similares. Los fosforanos de alquilideno se pueden preparar por
 10 métodos conocidos *per se*, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio con una base fuerte.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Horner-Emmons, los ejemplos no limitantes de los reactivos incluyen: ésteres fosfonoacéticos como dimetilfosfonoacetato de metilo y dietilfosfonoacetato de etilo; bases como hidruros de metales alcalinos u organolitio; y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Friedel-Crafts, los ejemplos no limitantes de los
 15 reactivos incluyen una combinación de un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o una combinación de un ácido de Lewis y un agente alquilante (como, por ejemplo, haluros de alquilo, alcoholes, olefinas y similares). Alternativamente, se puede utilizar un ácido orgánico o un ácido inorgánico en lugar de un ácido de Lewis y se puede utilizar un anhídrido ácido, como el anhídrido acético, en lugar de un cloruro ácido.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de sustitución nucleofílica aromática, se puede
 20 utilizar como reactivo un agente nucleofílico (por ejemplo, fenoles, aminas, imidazol y similares) y una base (por ejemplo, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares).

En cada paso, cuando se realiza una reacción de adición nucleofílica utilizando un carbanión, una reacción de adición nucleofílica 1,4 utilizando un carbanión (reacción de adición de Michael), o una reacción de sustitución nucleofílica utilizando un carbanión, los ejemplos no limitantes de bases utilizadas para
 25 generar carbaniones incluyen organolitio, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Grignard, los ejemplos no limitantes de reactivos de Grignard incluyen haluros de arilmagnesio, como el bromuro de fenilmagnesio, y haluros de alquilmagnesio, como el bromuro de metilmagnesio. El reactivo de Grignard se puede preparar por métodos
 30 conocidos *per se*, como, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de alquilo o un haluro de arilo con magnesio metálico en presencia de un éter o tetrahidrofurano como disolvente.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de condensación de Knoevenagel, se pueden utilizar como reactivos un compuesto de metileno activo (como, por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo o similares) y una base (como, por ejemplo, bases orgánicas, alcóxidos metálicos y bases
 35 inorgánicas) intercalados entre dos grupos que atraen electrones.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Vilsmeier-Haack, se puede utilizar como reactivo una combinación de cloruro de fosforilo y un derivado de amida (como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida

o similar) o cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (reactivo de Vilsmeier).

En cada paso, cuando se realiza una reacción de azidación de alcoholes, alquilhaluros o ésteres de sulfonato, los ejemplos no limitantes de agentes de azidación incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsilil azida, azida de sodio y similares. Por ejemplo, cuando ocurre la azidación de los alcoholes, existen métodos para utilizar difenilfosforil azida y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), métodos para utilizar trimetilsilil azida y un ácido de Lewis y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de aminación reductora, los ejemplos no limitantes de reductores incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, complejos de borano-2-metilpiridina, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto amina, los ejemplos no limitantes de compuestos de carbonilo incluyen no sólo paraformaldehído, sino también aldehídos como acetaldehído y cetonas como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de aminas incluyen: aminas primarias como amoníaco y metilamina; y aminas secundarias como dimetilamina.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Mitsunobu, se pueden utilizar como reactivos ésteres de azodicarboxilato (como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de esterificación, una reacción de amidación o una reacción de conversión de urea, los ejemplos no limitantes de reactivos incluyen: formas de acilo halogenadas como cloruros ácidos y bromuros ácidos; y carboxilatos activados como anhídridos ácidos, ésteres activos y ésteres de sulfato. Cuando se realiza una reacción de amidación utilizando un éster no activado, se puede utilizar trimetilaluminio o similar como activador. Los ejemplos de activadores del ácido carboxílico incluyen: agentes condensadores basados en carbodiimida, como, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD); agentes condensadores basados en triazina, como, por ejemplo, cloruro-n-hidratado de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinil (DMT-MM); agentes condensadores a base de ésteres de carbonato, como, por ejemplo, 1,1-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforil azida (DPPA); sales de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (reactivos BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo Mukaiyama); cloruro de tionilo; haluros de alquilo inferior, como, por ejemplo, cloroformiato de etilo; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. Cuando se utiliza un agente condensador basado en la carbodiimida, se pueden agregar a la reacción aditivos como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu) y dimetilaminopiridina (DMAP).

En cada paso, cuando se realiza una reacción de acoplamiento, los ejemplos no limitantes de catalizadores metálicos incluyen: compuestos de paladio, como, por ejemplo, acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II); compuestos de níquel, como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel (0); compuestos de rodio, como, por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre, como, por ejemplo,

óxido de cobre y yoduro de cobre (I) y compuestos de platino. Además, se puede agregar una base a la reacción y ejemplos de tales bases incluyen bases inorgánicas y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de tiocarbonilación, se puede usar pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación, pero aparte del pentasulfuro de difósforo, se pueden usar reactivos que tengan estructuras de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro, como 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson).

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Wohl-Ziegler, los ejemplos no limitantes de agentes halogenantes incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, si a la reacción se agregan iniciadores radicales como calor, luz, peróxido de benzoilo o azobisisobutironitrilo, la reacción se puede acelerar.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo, los ejemplos no limitantes de agentes halogenantes incluyen haluros ácidos de ácidos hidrohalogenantes y ácidos inorgánicos, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares cuando están clorados y ácido bromhídrico al 48% y similares cuando están bromados. Además, se pueden utilizar métodos para obtener haluros de alquilo a partir de alcoholes mediante la acción entre trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, se puede utilizar un método para sintetizar un haluro de alquilo a través de una reacción de dos pasos, como la conversión de un alcohol en un éster de sulfonato y la reacción posterior con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de Arbuzov, los ejemplos no limitantes de reactivos incluyen: haluros de alquilo, como, por ejemplo, bromoacetato de etilo; y fosfitos, como, por ejemplo, fosfito de tritilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de esterificación de sulfonato, los ejemplos no limitantes de agentes sulfonilantes incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido de metanosulfonato, anhídrido de trifluorometanosulfonato, anhídrido de p-toluenosulfonato y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de hidrólisis, se puede utilizar un ácido o una base como reactivo. Además, al realizar una reacción de hidrólisis ácida de un éster terc-butílico, se puede agregar ácido fórmico, trietilsilano o similares para atrapar reductivamente un catión terc-butílico, que se genera como subproducto.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de deshidratación, los ejemplos no limitantes de agentes deshidratantes incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxiclорuro de fósforo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de alquilación, los ejemplos no limitantes de bases incluyen carbonato de potasio, fosfato tripotásico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, n-butil-litio y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de sustitución electrofílica aromática, se puede

utilizar como reactivo un agente electrofílico (como, por ejemplo, un agente halogenante, un agente nitrante o similar). Los ejemplos no limitantes de agentes halogenantes incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, bis(tetrafluoroborato)1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (SelectFluor®) y similares. Además, los ejemplos no limitantes de agentes nitrantes incluyen el ácido nítrico y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de síntesis de indol de Leimgruber-Batcho, se pueden utilizar como reactivos un agente de homologación de la cadena de carbono (como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida dimetilacetal o similares) y un agente reductor (como, por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno, cantidades catalíticas de acetato de hierro (II) y rodio-carbono o similares).

En cada paso, cuando se realiza una reacción de desoxifluoración, los ejemplos no limitantes de agentes fluorantes incluyen trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro, trifluoruro de dietilaminosulfuro, trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilsulfuro, tetrafluoroborato de N,N-dietil-S,S-difluorofeniliminio, tetrafluoroborato de difluoro-4-morfolinilsulfonio y similares.

En cada paso, cuando se realiza una reacción de fluoración descarboxilante, se puede utilizar bis(tetrafluoroborato)1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (SelectFluor®) y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de litio, acetato de litio, fluoruro de potasio o similares).

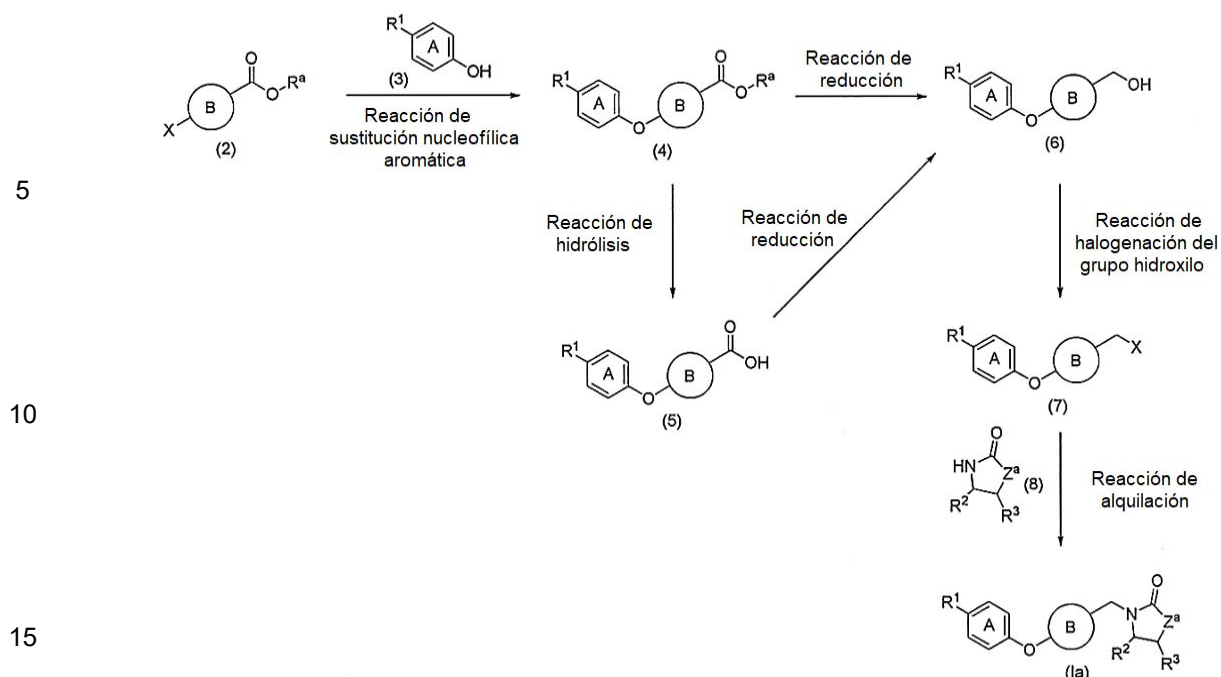
Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, se puede sintetizar de acuerdo con un método ejemplificado en los métodos de producción A H descritos a continuación o por métodos correspondientes a los mismos.

A menos que se describa específicamente lo contrario, los símbolos de cada fórmula general en las ecuaciones de reacción tienen el mismo significado que el anterior. En las fórmulas, R^a se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos incluyen grupos alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado. En algunas modalidades, R^a se selecciona de grupos alquilo de C₁₋₃ no sustituidos (como, por ejemplo, un grupo metilo). En las fórmulas, X se selecciona de halógenos (como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo). P¹ se selecciona de los grupos protectores (como, por ejemplo, éter terc-butildimetilsililo) de un grupo hidroxilo alcohólico. P² se selecciona de los grupos protectores (como, por ejemplo, éter bencílico) de un grupo hidroxilo fenólico.

Los compuestos de materia prima utilizados en cada método de producción están disponibles en el mercado o se pueden producir por métodos conocidos por los técnicos en la materia.

Un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Z se selecciona de CH₂, CF₂ y O en un compuesto de la fórmula (I), se puede preparar a partir del compuesto (2) por el siguiente método.

Método de producción A

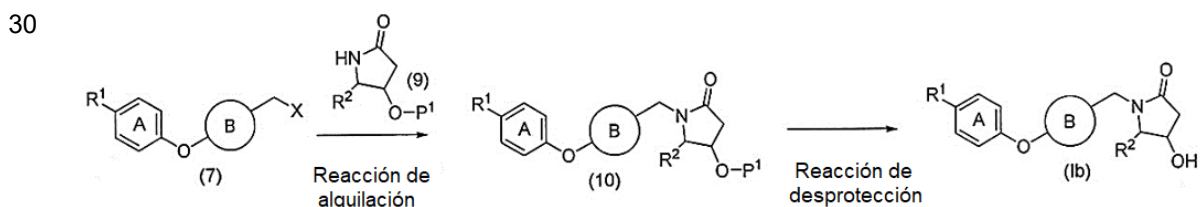


En la fórmula, Z^a se selecciona de CH_2 , CF_2 y O , y todos los demás símbolos tienen el mismo significado que los anteriores.

El compuesto (4) se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de sustitución nucleofílica aromática junto con el compuesto (3). Se puede utilizar carbonato de potasio o similar como base. El compuesto (6) se puede producir sometiendo el compuesto (4) a una reacción de reducción. Además, el compuesto (6) se puede producir sometiendo el compuesto (5) obtenido por hidrólisis del compuesto (4) a una reacción de reducción. El compuesto (7) se puede producir halogenando un grupo hidroxilo del compuesto (6). Los ejemplos de reactivos incluyen tribromuro de fósforo y similares. Un compuesto de la fórmula (1a) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (8).

Un compuesto de fórmula (1b), o una sal del mismo, en donde Z^a es CH_2 y R^3 es un grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula (1a), se puede producir a partir del compuesto (7) por el siguiente método.

Método de producción B

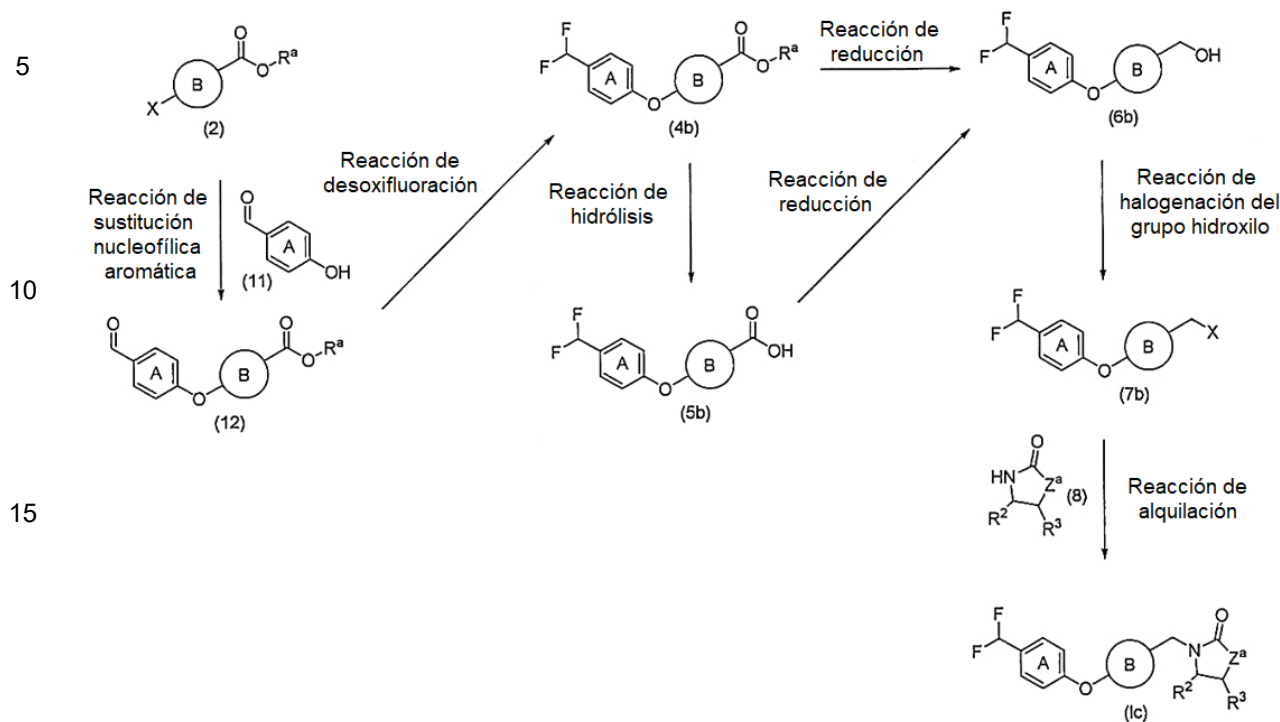


35 Asimismo se puede producir un compuesto de la fórmula (1b) desprotegiendo el compuesto (10) obtenido al someter el compuesto (7) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (9).

Un compuesto de la fórmula (1c) o una sal del mismo, en donde R^1 es un grupo difluorometilo en el

compuesto de la fórmula (1a), asimismo se puede producir a partir del compuesto (2) por el método siguiente.

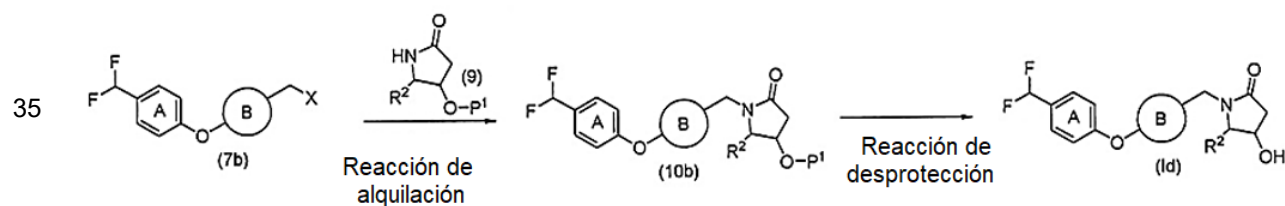
Método de producción C



El compuesto (12) se puede producir sometiendo el compuesto (2) a una reacción de sustitución nucleofílica aromática junto con el compuesto (11). El compuesto (4b) se puede producir sometiendo el compuesto (12) a una reacción de fluoración por desoxidación. El compuesto (6b) se puede producir sometiendo el compuesto (4b) a una reacción de reducción. Además, el compuesto (6b) se puede producir sometiendo el compuesto (5b) obtenido por hidrólisis del compuesto (4b) a una reacción de reducción. El compuesto (7b) se puede producir halogenando un grupo hidroxilo del compuesto (6b). Un compuesto de la fórmula (1c) se puede producir sometiendo el compuesto (7b) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (8).

Un compuesto de la fórmula (1b), o una sal del mismo, en donde Z^a es CH_2 y R^3 es un grupo hidroxilo en un compuesto de la fórmula (1c), se puede producir también a partir del compuesto (7b) por el siguiente método.

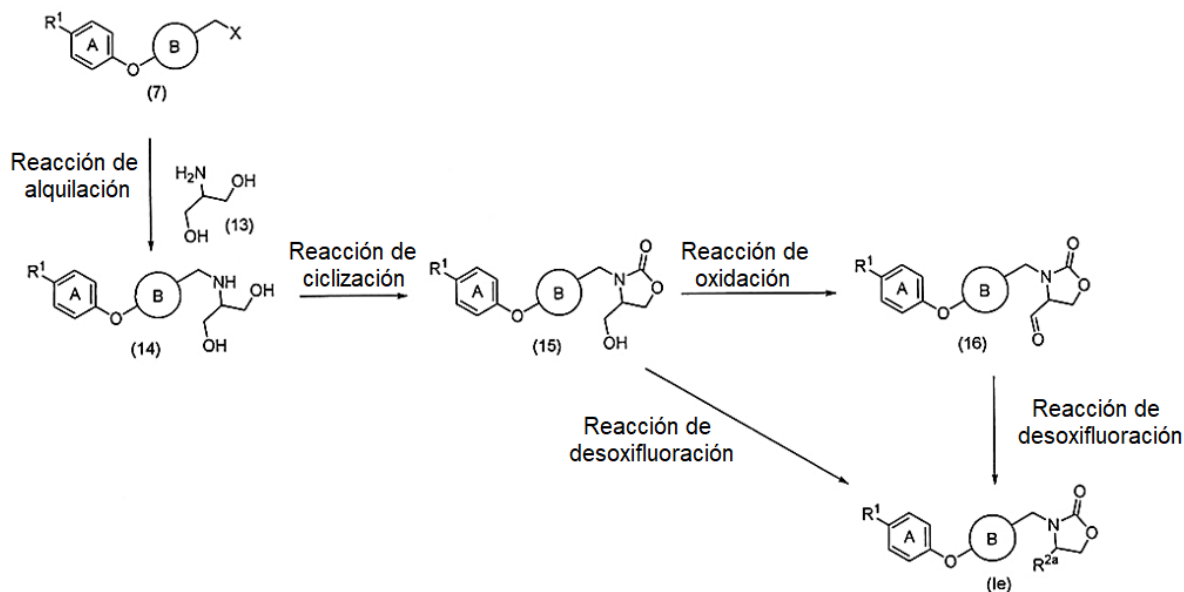
Método de producción D



Asimismo se puede producir un compuesto de la fórmula (Id) desprotegiendo el compuesto (10b) obtenido al someter el compuesto (7b) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (9).

Un compuesto de la fórmula (Ie), o una sal del mismo, en donde Z^a es O y R^2 es un grupo monofluorometilo o un grupo difluorometilo en un compuesto de la fórmula (Ia), también se puede producir a partir del compuesto (7) por el siguiente método.

Método de producción E

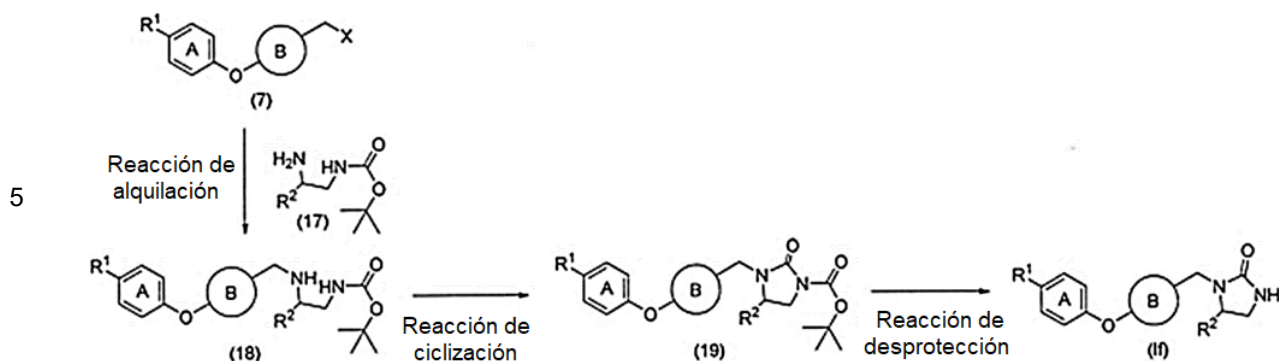


En la fórmula, R^{2a} es un grupo monofluorometilo o un grupo difluorometilo y todos los demás símbolos tienen el mismo significado que los anteriores.

El compuesto (14) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (13). El compuesto (15) se puede producir sometiendo el compuesto (14) a una reacción de ciclización en presencia de una base. Los ejemplos no limitantes de agentes de ciclización incluyen trifosgeno y similares y ejemplos de bases incluyen trietilamina y similares. El compuesto (Ie) se puede producir sometiendo el compuesto (15) a una reacción de fluoración por desoxidación. Además, se puede producir un compuesto de la fórmula (Ie) sometiendo el compuesto (16) obtenido por hidrólisis del compuesto (15) a una reacción de fluoración por desoxidación.

Un compuesto de la fórmula (If), o una sal del mismo, en donde Z es NH y R^3 es hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I), asimismo se puede producir a partir del compuesto (7) por el método siguiente.

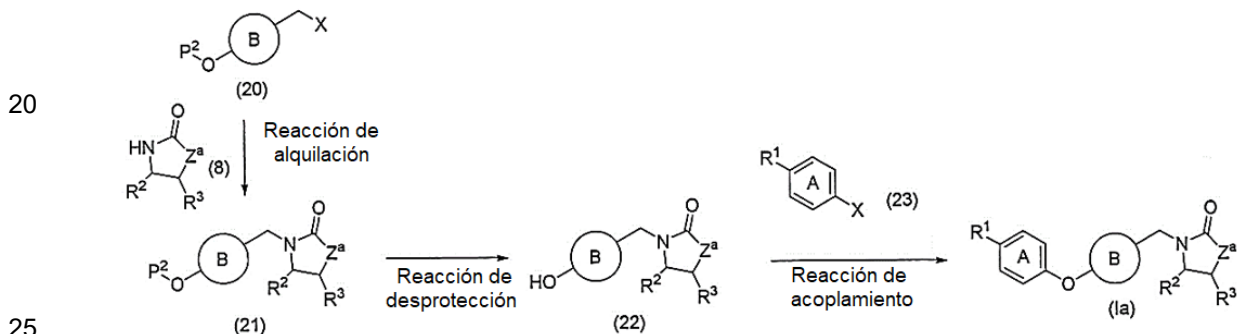
Método de producción F



10 El compuesto (18) se puede producir sometiendo el compuesto (7) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (17). El compuesto (19) se puede producir sometiendo el compuesto (18) a una reacción de ciclización en presencia de una base. Los ejemplos de agentes de ciclización incluyen trifosgeno y similares, y los ejemplos de bases incluyen trietilamina y similares. Un compuesto de la fórmula (If) se puede producir desprotegiendo el compuesto (19).

15 Un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde Z es CH₂, CF₂ u O en un compuesto de la fórmula (I), se puede producir a partir del compuesto (2) por el siguiente método.

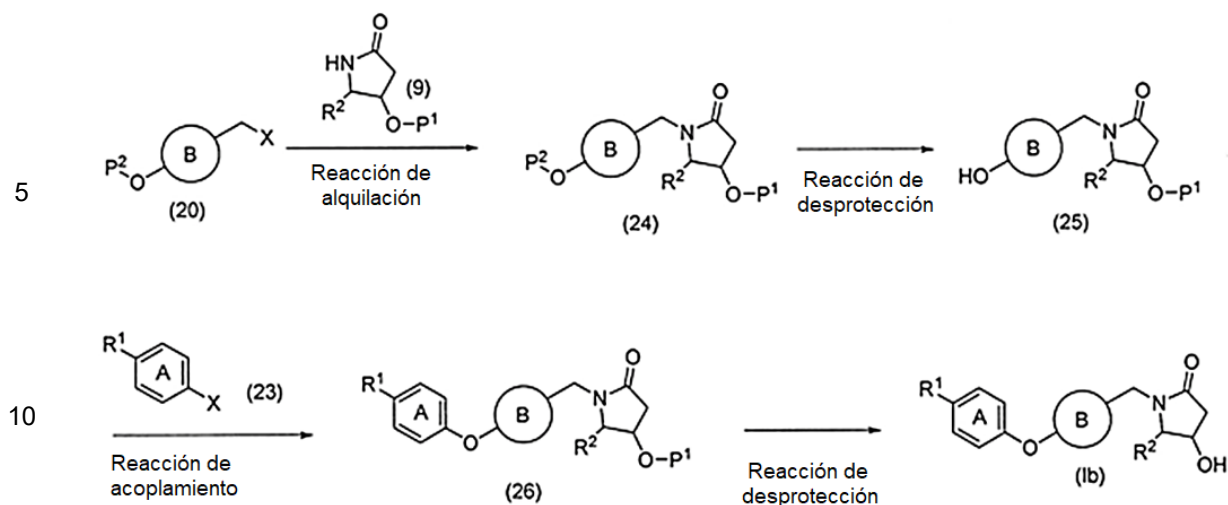
Método de producción G



El compuesto (21) se puede producir sometiendo el compuesto (20) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (8). El compuesto (22) se puede obtener desprotegiendo el compuesto (21). Un compuesto de la fórmula (Ia) se puede obtener acoplando el compuesto (22) con el compuesto (23).

30 Un compuesto de la fórmula (Ib), o una sal del mismo, en donde Z^a es CH₂ y R³ es un grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula (Ia), se puede producir también a partir del compuesto (20) por el siguiente método.

Método de producción H



El compuesto (24) se puede producir sometiendo el compuesto (20) a una reacción de alquilación junto con el compuesto (9). El compuesto (25) se puede producir desprotegiendo el grupo P² del compuesto (24). Un compuesto de la fórmula (1b) se puede producir desprotegiendo el grupo P¹ del compuesto (26) obtenido mediante el acoplamiento del compuesto (25) con el compuesto (23).

El grupo funcional intramolecular en un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir también en un grupo funcional objetivo mediante la combinación de reacciones químicas conocidas por los técnicos en la materia. Aquí, los ejemplos no limitantes de reacciones químicas incluyen reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de alquilación, reacciones de acilación, reacciones de adición de urea, reacciones de hidrólisis, reacciones de aminación, reacciones de esterificación, reacciones de acoplamiento de arilo, reacciones de desprotección y similares.

Un compuesto de la fórmula (I) obtenido por un método de producción anterior se puede aislar y purificar mediante procedimientos conocidos, como, por ejemplo, extracción con disolventes, conversión del pH de la solución, transferencia de fase, cristalización, recristalización y cromatografía.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) incluye un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero o rotámero, éstos se engloban en los compuestos de la fórmula (I) y cada uno de ellos se puede obtener individualmente mediante métodos de síntesis y métodos de separación conocidos por los técnicos en la materia. Por ejemplo, cuando un compuesto de la fórmula (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también se engloba en los compuestos de la fórmula (I).

Los isómeros ópticos se pueden producir por métodos conocidos por los técnicos en la materia.

Un compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de cristal.

Los cristales de los compuestos de fórmula (I) (en lo sucesivo denominados cristales de la presente divulgación) se pueden producir por cristalización aplicando un método de cristalización conocido por los técnicos en la materia a un compuesto de la fórmula (I).

Los cristales de la presente divulgación pueden tener propiedades fisicoquímicas superiores (como, por ejemplo, punto de fusión, solubilidad y estabilidad) y propiedades biológicas (como, por ejemplo,

farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y eficacia) y se espera que sean útiles como medicamento.

Ejemplos

La presente divulgación se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación. Estos ejemplos no limitan la presente divulgación de ninguna manera y se pueden modificar siempre y cuando no se desvíen del alcance de la presente divulgación.

“Temperatura ambiente” en los siguientes ejemplos significa generalmente aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para los disolventes mezclados son proporciones volumétricas, a menos que se especifique lo contrario. % significa el % en peso, a menos que se indique específicamente lo contrario.

La elución en la cromatografía en columna en los ejemplos se realizó bajo observación utilizando TLC (cromatografía en capa fina). Para la observación por TLC, se utilizó como placa de TLC, 60 F₂₅₄ fabricada por Merck y el disolvente utilizado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó también como disolvente de revelado. Para la detección, se utilizó un detector UV. En la cromatografía en columna de gel de sílice, la mención de NH se refiere al uso de un gel de sílice unido con aminopropilsilano y la mención de diol se refiere al uso de un gel de sílice unido con 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En la HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento), la mención de C18 se refiere al uso de un gel de sílice unido con octadecilo. La relación mostrada para los disolventes de elución indica una relación de capacidad, a menos que se especifique lo contrario.

El software ACD/SpecManager (nombre comercial) o similar se utilizó en el análisis ¹H NMR. A veces no se describen picos de protones extremadamente graduales, como los de los grupos hidroxilo o los grupos amino.

La MS se midió por LC/MS. Se utilizó un método ESI o APCI como método de ionización. Los datos indican los valores medidos (encontrados). Generalmente, se observan picos de iones moleculares, pero a veces se pueden observar como iones de fragmentos. En el caso de las sales, se observa generalmente un pico de iones moleculares o un pico de iones de fragmento de una forma libre.

La unidad de concentración (c) de la muestra para la rotación óptica ([α]_D) es g/100 mL.

El valor del análisis elemental (anal.) se indica como un valor calculado (calc.) y un valor medido (encontrado).

Los picos en la difracción de rayos X en polvo de los ejemplos significan picos medidos a temperatura ambiente utilizando un Ultima IV (Rigaku Corporation, Japón) usando la radiación Cu Kα como fuente de radiación.

Las condiciones de medición son como sigue.

Presión eléctrica/corriente eléctrica: 40 kV/50 mA

Velocidad de barrido: 6 grados/min

Rango de barrido de 2 theta: 2 a 35 grados

La cristalinidad por difracción de rayos X en polvo de los ejemplos se calculó por el método de

Hermans.

Las abreviaturas a continuación se utilizan en los siguientes ejemplos.

mp: punto de fusión

MS: espectro de masas

5 M: concentración molar

N: normalidad

CDCl_3 : cloroformo deuterado

DMSO-d_6 : dimetilsulfóxido deuterado

^1H NMR: resonancia magnética nuclear de protones

10 LC/MS: cromatografía líquida/espectrómetro de masas

ESI: ionización por electropulverización

APCI: ionización química a presión atmosférica

IPE: éter diisopropilo

DMF: N,N-dimetilformamida

15 THF: tetrahidrofurano

MeOH: metanol

MeCN: acetonitrilo

NMP: N-metilpirrolidona

Ejemplo 13

20 (4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-[[6-(4-metilfenoxi)piridina-3-il]metil]pirrolidina-2-ona

A) 6-(p-toliloxi)nicotinato de metilo

Se agregó carbonato de potasio (8.55 g) a temperatura ambiente a una suspensión de 6-fluoronicotinato de metilo (8.00 g) y p-cresol (5.96 mL) en DMF (80 mL) y la mezcla se agitó durante tres horas a 80°C. Después de diluir con agua, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para dar el
25 compuesto del título (12.5 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244.1.

B) (6-(p-toliloxi)piridina-3-il)metanol

Se agregó borohidruro de sodio (6.61 g) a temperatura ambiente a una suspensión de 6-(p-toliloxi)nicotinato de metilo (11.5 g) en THF (100 mL) / MeOH (20 mL) y se agitó durante la noche.
30 Posteriormente, la mezcla se agitó durante tres horas a 60°C. Después de diluir con una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se pulverizó con hexano para dar el compuesto del título (9.46 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216.1.

35 C) 5-(bromometil)-2-(p-toliloxi)piridina

Se agregó tribromuro de fósforo (0.389 mL) a 0 °C a una mezcla de (6-(p-toliloxi)piridina-3-il)metanol (740 mg) y THF (10 mL) y se agitó durante tres horas a temperatura ambiente.

Después de diluir con acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se pulverizó con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (842 mg).

5 MS: $[M+H]^+$ 278.0.

D) (4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1- $\{[6-(4\text{-metilfenoxi})\text{piridina-3-il}]\text{metil}\}$ pirrolidina-2-ona

Se agregó una solución de tolueno de hexametildisilazida de potasio 0.5 M (19.2 mL) a 0 °C a una mezcla de (4S,5S)-4- $\{[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\}$ -5-metilpirrolidina-2-ona (2.00 g), 5-(bromometil)-2-(p-toliloxi)piridina (3.64 g) y THF (20 mL) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente.

10 Después de diluir con acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener (4S,5S)-4- $\{[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\}$ -5-metil-1- $\{[6-(p\text{-toliloxi})\text{piridina-3-il}]\text{metil}\}$ pirrolidina-2-ona (2.13 g). Esto se disolvió en THF (10 mL), después se agregó una solución de
15 cloruro de hidrógeno ciclopentilo metil éter (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante tres horas a 60°C.

Después de diluir con acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
20 cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y acetato de etilo/metanol) y se pulverizó con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.24 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.15 (1H, dd, J = 16.6, 3.4 Hz), 2.31 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.11-4.21 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.06 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.01
25 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Ejemplo 17

(4S,5S)-1- $\{[6-[4-(\text{difluorometil})-2\text{-fluorofenoxi}]\text{piridin-3-il}]\text{metil}\}$ -4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona

Después de agregar gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 2 M-etanol (240 mL) a una solución de etanol (100 mL) de la (4S,5S)-4- $\{[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\}$ -1- $\{[6-(4-(\text{difluorometil})-2\text{-fluorofenoxi})\text{piridin-3-il}]\text{metil}\}$ -5-metilpirrolidina-2-ona (140 g) obtenida por los pasos A) a E) del ejemplo 38 a 0 °C, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno-metanol al 5% (218 mL), la mezcla resultante se regresó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche (utilizando un tubo de gel de sílice granulado). La mezcla se concentró, se agregó acetato de etilo (500 mL) al residuo y se enfrió a 0 °C, después se agregó lentamente una solución acuosa de carbonato de sodio (500 mL) y la capa orgánica
35 y la acuosa se aislaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (1000 mL) y la capa orgánica se aisló. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Después de disolver el residuo en acetato de etilo (500 mL), se filtró a través de una

almohadilla de gel de sílice NH (eluyendo con acetato de etilo (2000 mL)) y se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno/acetato de etilo (1:0.5) al residuo y se calentó a 50°C mientras se agitaba y después se filtró para obtener un producto crudo (90.5 g). Después de concentrar posteriormente el filtrado, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el

5 compuesto del título (6.37 g).

Todos los pasos hasta este punto se repitieron 7 veces para obtener finalmente 525 g del compuesto del título.

Se agregó acetato de etilo (1630 mL) al compuesto del título (523 g) obtenido de esta manera, se calentó a 50 °C y se agitó hasta su disolución. La solución se filtró y se enfrió a temperatura ambiente,

10 después se agregó heptano (2120 mL) gota a gota mientras se agitaba. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se agregó heptano (4230 mL) gota a gota. Se agregó heptano (4230 mL) gota a gota a la mezcla y se siguió agitando la mezcla durante toda la noche. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con heptano, después se secó a presión reducida a 50°C para obtener el compuesto del título (500 g) en forma de cristales.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (3H, d, J = 6.6 Hz) 2.15 (1H, dd, J = 16.7, 3.3 Hz) 2.52-2.60 (1H, m) 3.45-3.54 (1H, m) 4.07-4.19 (2H, m) 4.59 (1H, d, J = 15.5 Hz) 5.07 (1H, d, J = 4.5 Hz) 6.86-7.27 (2H, m) 7.47 (2H, d, J = 4.1 Hz) 7.61 (1H, d, J = 11.3 Hz) 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz) 7.99 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Se generaron patrones de difracción de polvo de rayos X utilizando un Rigaku Ultima IV (Rigaku,

20 Tokio, Japón) con radiación K-alfa de cobre.

El cristal obtenido se caracterizó por tener picos específicos en los dos theta de 8.5°±0.2°, 11.2°±0.2°, 13.5°±0.2°, 14.6°±0.2°, 14.9°±0.2°, 19.8°±0.2°, 21.5°±0.2° y 22.5°±0.2° grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 37

25 (4S,5S)-1-[[6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-il]metil]-4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona

A) 6-(2,4-difluorofenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 6-fluoronicotinato de metilo (4.31 g), 2,4-difluorofenol (3.80 g), carbonato de potasio (5.76 g) y MeCN (30 mL) se agitó durante 16 horas a 60 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al

30 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7.37 g).

MS: [M+H]⁺ 266.3.

B) (6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-il)metanol

Se agregó borohidruro de sodio (4.21 g) a temperatura ambiente a una suspensión de 6-(2,4-difluorofenoxi)nicotinato de metilo (7.37 g) en THF (60 mL) / MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó durante

35 tres horas a 60 °C.

Después se agregó borohidruro de sodio (4.21 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

durante tres horas más a 60 °C. Se destiló el disolvente y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6.59 g).

5 MS: $[M+H]^+$ 238.3.

C) 5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxi)piridina

Se agregó tribromuro de fósforo (2.90 mL) a 0 °C a una mezcla de (6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-il)metanol (6.59 g) y THF (70 mL) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente.

La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con solución acuosa de
10 hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7.07 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.72 (2H, s), 7.10-7.20 (2H, m), 7.36-7.50 (2H, m), 7.96 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz).

15 D) (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il)metil)-5-metilpirrolidina-2-ona

Se agregó una solución de hexano de butil-litio 1.6 M (6.16 mL) a -78 °C a una mezcla de (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-metilpirrolidina-2-ona (2.26 g) y THF (40 mL) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A la mezcla se agregó 5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxi)piridina (2.96 g) y se agitó durante 1 hora
20 a temperatura ambiente y después se agitó durante 7.5 horas más a 50 °C. Después de diluir con acetato de etilo y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2.30 g).

25 MS: $[M+H]^+$ 449.2.

E) (4S,5S)-1-{(6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-il)metil}-4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona

Una mezcla de (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((6-(2,4-difluorofenoxi)piridina-3-il)metil)-5-metilpirrolidina-2-ona (2.29 g) y solución de cloruro de hidrógeno 2M-etanol (40 mL) se agitó durante una hora a temperatura ambiente.

La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y acetato de etilo/metanol) para dar un producto crudo. Éste se disolvió en acetato de etilo a 80 °C, se agregó heptano gota a gota a la solución y
35 la suspensión resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente.

El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (1.47 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.14 (1H, dd, J = 16.6, 3.0 Hz), 2.52-2.63 (1H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 4.04-4.21 (2H, m), 4.59 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.05 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.06-7.19 (2H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Ejemplo 38

- 5 (4S,5S)-1-({6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridina-3-il}metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona
A) 6-(2-fluoro-4-formilfenoxi)nicotinato de metilo

Una mezcla de 6-fluoronicotinato de metilo (12.2 g), 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (11.0 g), carbonato de potasio (16.3 g) y NMP (75 mL) se agitó durante 16 horas a 90 °C en atmósfera de nitrógeno.

- 10 La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título (17.4 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.0.

- 15 B) 6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)nicotinato de metilo

Se agregó trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (11.5 mL) a una solución de 6-(2-fluoro-4-formilfenoxi)nicotinato de metilo (8.00 g) en tolueno (90 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante un día a temperatura ambiente. Después de agregar MeOH (10 mL) para detener la reacción, la mezcla se diluyó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8.14 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0.

- C) (6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina-3-il)metanol

- 25 Se agregó borohidruro de sodio (4.14 g) a una suspensión de THF (60 mL) / MeOH (15 mL) de 6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)nicotinato de metilo (8.14 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. Se agregó borohidruro de sodio (4.14 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una hora más a 60 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5.33 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0.

- D) 5-(bromometil)-2-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina

- 35 Se agregó tribromuro de fósforo (0.357 mL) a una mezcla de (6-(4-difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina-3-il)metanol (920 mg) y THF (10 mL) a 0 °C y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de diluir la mezcla con acetato de etilo, la solución se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (977 mg).

MS: $[M+H]^+$ 332.0.

5 E) (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina-3-il)metil)-5-metilpirrolidina-2-ona

Se agregó gota a gota una solución de butil-litio-hexano 1.6 M (4.50 mL) a una mezcla de (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-metilpirrolidina-2-ona (1.65 g) y THF (24 mL) a -78 °C y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A la mezcla se agregó 5-(bromometil)-2-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina (2.39 g) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, se agitó durante 22 horas a 50 °C y se agitó
10 durante 48 horas a 40 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2.15 g).

MS: $[M+H]^+$ 481.2.

15 F) (4S,5S)-1-((6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridina-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidina-2-ona

Una mezcla de (4S,5S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-((6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)piridina-3-il)metil)-5-metilpirrolidina-2-ona (2.14 g) y solución de cloruro de hidrógeno 2M-etanol (40 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con una solución
20 acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. Después, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano y acetato de etilo / metanol) y se obtuvo un producto crudo (1.61 g). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo caliente (5 mL), a la solución se le agregó heptano (8 mL) gota a gota a temperatura ambiente y la
25 mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó heptano (16 mL) gota a gota a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Se agregó heptano (16 mL) gota a gota a la mezcla obtenida a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 72 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 60 °C para dar el compuesto del título (1.52 g) como cristales.

30 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.15 (1H, dd, J = 16.6, 3.4 Hz), 2.52-2.61 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 4.59 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.07 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.07 (1H, t, J = 57.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (2H, d, J = 4.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.9 Hz).

Se generaron patrones de difracción de polvo de rayos X utilizando un Rigaku Ultima IV (Rigaku,
35 Tokio, Japón) con radiación K-alfa de cobre.

El cristal obtenido se caracterizó por tener picos específicos en los dos theta de $5.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$ y $25.2^\circ \pm 0.2^\circ$ grados en un patrón de difracción

de rayos X en polvo.

Ejemplo 45

(5S)-1-[[2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-il]metil]-5-metilpirrolidina-2-ona

A) 2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo (5.00 g), 2,4-difluorofenol (2.77 mL), carbonato de potasio (6.01 g) y MeCN (60 mL) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión
- 10 reducida. El residuo se cristalizó de hexano para dar el compuesto del título (7.18 g).

MS: $[M+H]^+$ 267.0.

B) ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-carboxílico

- Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (20.2 mL) a una mezcla de 2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-carboxilato de metilo (7.18 g) y THF (80 mL) a temperatura ambiente y la mezcla
- 15 se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (40 mL) y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (40 mL). El precipitado obtenido se recogió y se lavó con agua para dar el compuesto del título (4.98 g).

MS: $[M-H]^+$ 250.9.

C) (2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-il)metanol

- 20 Se agregaron cloroformiato de isobutilo (3.07 mL) y 4-metilmorfolina (3.25 mL) a una mezcla de ácido 2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-carboxílico (4.97 g) y THF (80 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregaron gota a gota borohidruro de sodio (1.86 g) y agua (20 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de
- 25 carbonato de potasio al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2.93 g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.38 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.11-7.21 (1H, m), 7.41-7.53 (2H, m), 8.59 (2H, s).

- 30 D) 5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina

- Se agregó tribromuro de fósforo (1.29 mL) a una mezcla de (2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-il)metanol (2.93 g) y THF (30 mL) a 0 °C y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en
- 35 columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2.34 g).

MS: $[M+H]^+$ 300.9.

E) (5S)-1-[[2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina-5-il]metil]-5-metilpirrolidina-2-ona

Se agregó gota a gota una solución de butil-litio-hexano 1.6 M (2.30 mL) a una mezcla de (S)-5-metilpirrolidina-2-ona (0.364 g) y THF (12 mL) a -78 °C y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A la mezcla se agregó 5-(bromometil)-2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidina (1.11 g) y se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa de cloruro de amonio y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio, se pasó por una almohadilla de gel de sílice / gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo / hexano) y se recristalizó de acetato de etilo / heptano para dar el compuesto del título (0.621 g) en forma de cristales.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.44-1.59 (1H, m), 2.06-2.34 (3H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.11-7.21 (1H, m), 7.41-7.53 (2H, m), 8.55 (2H, s).

Se generaron patrones de difracción de polvo de rayos X utilizando un Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokio, Japón) con radiación K-alfa de cobre.

El cristal obtenido se caracterizó por tener picos específicos en los dos theta de 7.4°±0.2°, 10.3°±0.2°, 10.5°±0.2°, 14.5°±0.2°, 16.4°±0.2°, 17.8°±0.2°, 18.6°±0.2°, 19.5°±0.2°, 20.6°±0.2° y 21.3°±0.2° grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 49

(4S)-3-{{2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidina-2-ona

A) 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo (5.00 g), 4-cloro-2-fluorofenol (3.08 mL), carbonato de potasio (6.01 g) y MeCN (60 mL) se agitó durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó de hexano para dar el compuesto del título (7.39 g).

MS: [M+H]⁺ 283.0.

B) ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-carboxílico

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (14.4 mL) a una mezcla de 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-carboxilato de metilo (7.39 g) y THF (50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 mL) y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (29 mL). El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (6.35 g).

MS: [M-H]⁺ 266.8.

C) (2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-il)metanol

Se agregaron cloroformiato de isobutilo (3.67 mL) y 4-metilmorfolina (3.89 mL) a una mezcla de ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-carboxílico (6.33 g) y THF (100 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó

durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregaron gota a gota borohidruro de sodio (2.23 g) y agua (25 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 16 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio se pasó por una almohadilla de gel de sílice NH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano) y el sólido generado se lavó con IPE para dar el compuesto del título (2.80 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.39 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 8.59 (2H, s).

D) 5-(bromometil)-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina

Se agregó tribromuro de fósforo (1.15 mL) a una mezcla de (2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-il)metanol (2.80 g) y THF (25 mL) a 0 °C y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y esta solución se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título (2.22 g).

MS: [M+H]⁺ 316.9.

E) (4S)-3-[[2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina-5-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidina-2-ona

Se agregó una solución de butil-litio-hexano 1.6 M (0.637 mL) a una mezcla de (S)-4-metiloxazolidina-2-ona (0.103 g) y THF (8 mL) a -78 °C y se agitó durante 30 minutos a 0°C. A la mezcla se agregó 5-(bromometil)-2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidina (0.323 g) y se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo / hexano) y se recristalizó de acetato de etilo / heptano para dar el compuesto del título (0.233 g) en forma de cristales.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.77-3.87 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.35-4.50 (2H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 8.63 (2H, s).

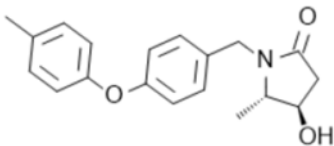
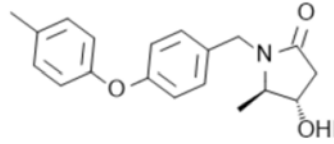
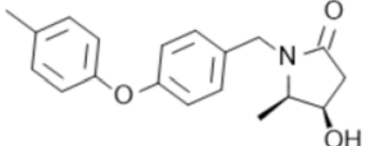
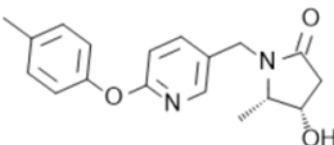
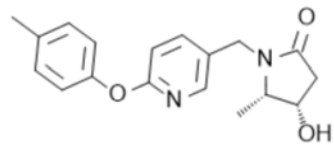
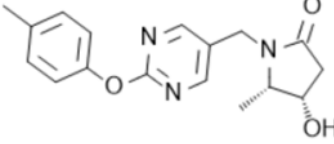
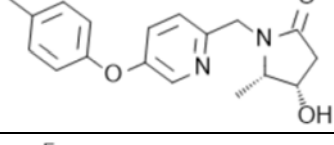
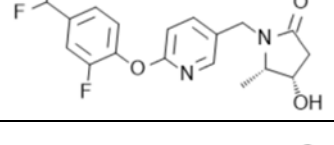
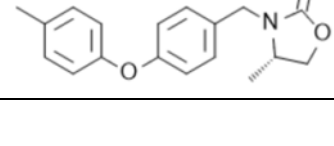
Se generaron patrones de difracción de polvo de rayos X utilizando un Rigaku Ultima IV (Rigaku, Tokio, Japón) con radiación K-alfa de cobre.

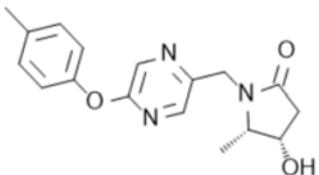
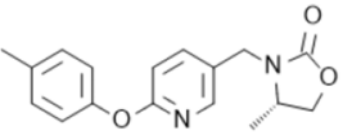
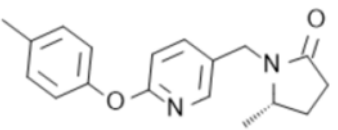
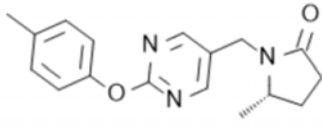
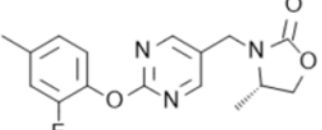
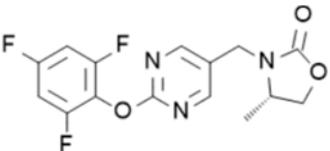
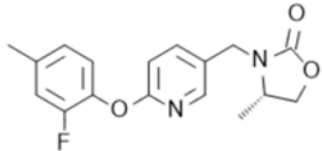
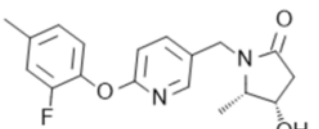
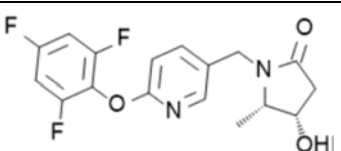
El cristal obtenido se caracterizó por tener picos específicos en los dos theta de 5.4°±0.2°, 14.0°±0.2°, 16.3°±0.2°, 17.4°±0.2°, 18.6°±0.2°, 20.3°±0.2°, 21.0°±0.2°, 21.8°±0.2° y 24.5°±0.2° grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

Los compuestos del ejemplo se muestran en las siguientes tablas. En las tablas, la MS indica un valor medido. Los compuestos de los ejemplos 1 a 12, 14 a 16, 18 a 36, 39 a 44, 46 a 48 y 50 se produjeron de acuerdo con los métodos indicados en los ejemplos anteriores o métodos equivalentes.

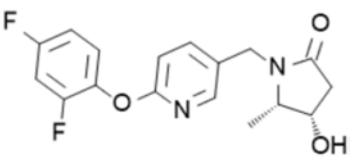
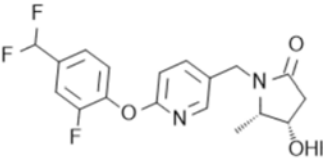
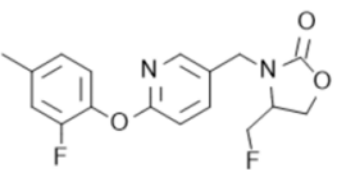
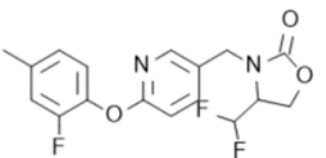
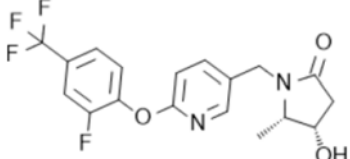
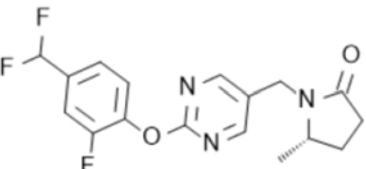
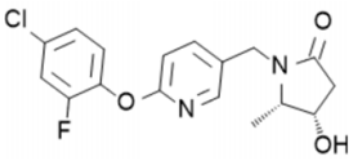
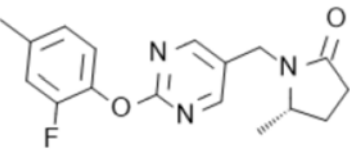
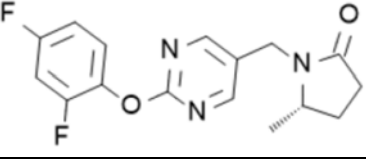
Tabla 1-1

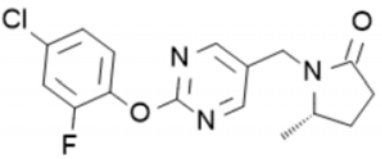
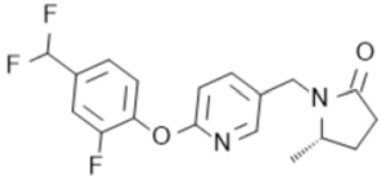
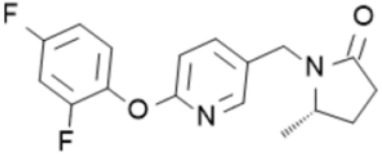
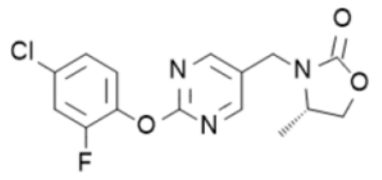
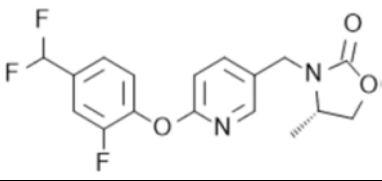
EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	ADITIVO	MS
5	1	5-metil-1-{{4-(4-metilfenoxi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona		296.3
	2	5-metil-1-{{4-(4-metilfenoxi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona (isómero óptico)		296.2
10	3	5-metil-1-{{4-(4-metilfenoxi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona (isómero óptico)		296.2
15	4	5-metil-1-{{5-(4-metilfenoxi)pirazin-2-il}metil}pirrolidin-2-ona		298.2
	5	5-metil-1-{{2-(4-metilfenoxi)pirimidin-5-il}metil}pirrolidin-2-ona		298.2
20	6	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{4-(4-metilfenoxi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona		312.2
25	7	(4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-1-{{4-(4-metilfenoxi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona		326.2
30	8	5-metil-1-{{5-(4-metilfenoxi)pirimidin-2-il}metil}pirrolidin-2-ona		298.1
35	9	(4S,5S)-1-{{4-(4-fluorofenoxi)fenil}metil}-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		316.1

5	10	(4R,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{4-(4-metilfenoksi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona			312.2
	11	(4S,5R)-4-hidroxi-5-metil-1-{{4-(4-metilfenoksi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona			312.2
	12	(4R,5R)-4-hidroxi-5-metil-1-{{4-(4-metilfenoksi)fenil}metil}pirrolidin-2-ona			312.2
15	13	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{6-(4-metilfenoksi)piridin-3-il}metil}pirrolidin-2-ona			313.2
20	14	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{6-(metilfenoksi)piridin-3-il}metil}pirrolidin-2-ona		HCl	313.2
25	15	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{2-(4-metilfenoksi)pirimidin-5-il}metil}pirrolidin-2-ona			314.2
	16	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-{{5-(4-metilfenoksi)piridin-2-il}metil}pirrolidin-2-ona			313.2
30	17	(4S,5S)-1-({6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoksi]piridin-3-il}metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona			367.1
35	18	(4S)-4-metil-3-{{4-(4-metilfenoksi)fenil}metil}-1,3-oxazolidin-2-ona			298.2

5	19	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-[[5-(4-metilfenoksi)pirazin-2-il]metil]pirrolidin-2-ona			314.2
	20	(4S)-4-metil-3-[[6-(4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona			299.2
10	21	(5S)-5-metil-1-[[6-(4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]pirrolidin-2-ona			297.2
	22	(5S)-5-metil-1-[[2-(4-metilfenoksi)pirimidin-5-il]metil]pirrolidin-2-ona			298.2
15	23	(4S)-3-[[2-(2-fluoro-4-metilfenoksi)pirimidin-5-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona			318.2
	24	(4S)-4-metil-3-[[2-(2,4,6-trifluorofenoksi)pirimidin-5-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona			340.1
20	25	(4S)-3-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona			317.2
	26	(4S,5S)-1-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona			331.2
30	27	(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-1-[[6-(2,4,6-trifluorofenoksi)piridin-3-il]metil]pirrolidin-2-ona			353.1

5	28	(4S)-4-metil-3-[[6-(2,4,6-trifluorofenoksi)piridin-3-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona		339.2
	29	1-[[6-(4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona		351.2
	30	(4S)-4-metil-3-[[2-(4-metilfenoksi)pirimidin-5-il]metil]-1,3-oxazolidin-2-ona		300.2
	31	(4S,5S)-1-[[6-(2,6-difluoro-4-metilfenoksi)piridin-3-il]metil]-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		349.2
	32	(4S)-3-[[2-(2,6-difluoro-4-metilfenoksi)pirimidin-5-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona		336.2
20	33	(5S)-5-metil-1-[[6-(2,4,6-trifluorofenoksi)piridin-3-il]metil]imidazolidin-2-ona		338.1
	34	(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metil-1-[[6-(2,4,6-trifluorofenoksi)piridin-3-il]metil]pirrolidin-2-ona		389.1
	35	(5S)-1-[[6-(2,4-difluorofenoksi)piridin-3-il]metil]-5-metilimidazolidin-2-ona		320.2
35	36	(4R,5S)-1-[[6-(2,4-difluorofenoksi)piridin-3-il]metil]-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		371.1

5	37	(4S,5S)-1-([6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		335.2
	38	(4S,5S)-1-([6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridin-3-il]metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		367.1
	39	4-(fluorometil)-3-([6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona		335.1
	40	4-(difluorometil)-3-([6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)piridin-3-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona		353.1
	41	(4S,5S)-1-([6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-3-il]metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		385.1
25	42	(5S)-1-([2-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]pirimidin-5-il]metil)-5-metilpirrolidin-2-ona		352.2
	43	(4S,5S)-1-([6-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridin-3-il]metil)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona		351.1
	44	(5S)-1-([2-(2-fluoro-4-metilfenoxi)pirimidin-5-il]metil)-5-metilpirrolidin-2-ona		316.1
35	45	(5S)-1-([2-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-5-il]metil)-5-metilpirrolidin-2-ona		320.1

5	46	(5S)-1-[[2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidin-5-il]metil]-5-metilpirrolidin-2-ona		336.1
	47	(5S)-1-({6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridin-3-il}metil)-5-metilpirrolidin-2-ona		351.1
	48	(5S)-1-{{6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il}metil}-5-metilpirrolidin-2-ona		319.1
	49	(4S)-3-{{2-(4-cloro-2-fluorofenoxi)pirimidin-5-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona		338.1
	50	(4S)-3-{{6-[4-(difluorometil)-2-fluorofenoxi]piridin-3-il}metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona		353.1

Ejemplo experimental 1: Ensayo de afluencia de NR2B Ca²⁺

Para confirmar que los compuestos de la presente divulgación exhiben una acción antagonista sobre un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B, se utilizaron células de riñón embrionario humano que expresan un receptor NMDA compuesto por cuatro subunidades que incluyen dos conjuntos de heterodímeros de NR1 y NR2 - específicamente. Se utilizaron células HEK 293 que expresaban la subunidad 1 del receptor ionotrópico de glutamato humano de tipo NMDA (GRIN1) y la subunidad 2B del receptor ionotrópico de glutamato humano de tipo NMDA (GRIN2B) para medir un efecto de supresión de la activación en este receptor.

Las células HEK 293 que expresan GRIN1 y GRIN2B se adquirieron de ChanTest (línea celular de replicación estable que expresa receptores NMDA (NR1/NR2B) humanos (HEK 293), núm. de catálogo CT6121).

La afluencia intracelular de iones de calcio (Ca²⁺) causada por la unión de glicina y ácido glutámico respectivamente a NR1 y NR2B se utilizó como índice de activación del receptor NMDA.

Las células HEK 293 que expresaban GRIN1 y GRIN2B se cultivaron en un matraz de cultivo celular en una incubadora (37°C, en 5% de CO₂) utilizando un medio DMEM/F-12 (Cosmo Bio, 10-092-CM) complementado con 10% de FBS (suero bovino fetal, AusGene), 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL

de estreptomycin, 500 µg/mL de neomicina, 100 µg/mL de Zeocin (marca registrada de Invitrogen) y 5 µg/mL de blasticidina.

El día anterior al ensayo, las células se separaron del matraz por tripsinización, se suspendieron en un medio de siembra (DMEM (Invitrogen, 31053) complementado con 10% de FBS, 100 unidades/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomycin) hasta alcanzar 8×10^5 células/mL, se sembraron a 25 µL por pocillo en una placa de 384 pocillos (Falcon, 356663) hasta alcanzar 20,000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en la incubadora. El día del ensayo, se diluyó la tetraciclina (Wako Pure Chemical, 209-16561) con el medio de siembra a 2 µg/mL y se agregó a 25 µL/pocillo a la placa en la que se sembraron las células y se cultivó durante 2 horas en la incubadora. Después, se retiró el medio y se lavó con un amortiguador de ensayo (137 mM NaCl, 4 mM KCl, 1.8 mM CaCl_2 , 10 mM HEPES (pH 7.2), 10 mM de glucosa, 0.1% BSA) a 50 µL/pocillo. Después se agregó un amortiguador de carga (amortiguador en el que se agregan 2.5 µM de Fluo-4 AM, 2 mM de amaranto y 1 mM de tartrazina al amortiguador de ensayo) a 25 µL/pocillo y se incubó en la incubadora durante 30 minutos y durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron soluciones en las que los compuestos del ejemplo se diluyeron con el amortiguador de ensayo mencionado para que fueran 30 µM (concentración final 10 µM) en 25 µL/pocillo y se dejaron reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Utilizando el FDSS7000EX/µCELL (Hamamatsu Photonics), se agregó un amortiguador de ensayo que incluía 30 µM de ácido glutámico y 30 µM de glicina en 25 µL/pocillo y se midió una señal de fluorescencia de una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 540 nm cada 3 segundos durante 5 minutos. La actividad inhibitoria se calculó como un valor de actividad relativo (tasa de inhibición) en donde, en relación con un valor integrado de los valores de fluorescencia de cada pocillo, un valor integrado de los valores de fluorescencia de un pocillo en el que se agregó un amortiguador de ensayo sin ácido glutámico ni glicina se definió como una inhibición del 100%. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	% de inhibición (10 µM)	Ejemplo	% de inhibición (10 µM)
1	99	26	97
2	98	27	97
3	99	28	96
4	93	29	93
5	91	30	90
6	97	31	97
7	98	32	92
8	53	33	97
9	96	34	97
10	94	35	96
11	91	36	97
12	93	37	97
13	97	38	95
14	96	39	92
15	90	40	95
16	95	41	95

5

18	98	42	97
19	82	43	98
20	97	44	97
21	98	45	96
22	95	46	97
23	94	47	99
24	93	48	98
25	96	49	97
		50	98

10

Como se indica en la tabla 2 anterior, los compuestos de la presente divulgación suprimieron la
afluencia intracelular de iones de calcio (Ca^{2+}) en un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B.
Es decir, se confirmó que los compuestos de la presente divulgación ejercen una acción antagonista sobre
un receptor NMDA que contiene una subunidad NR2B.

Ejemplo experimental 2: Prueba de unión de [^3H]MK-801 *in vivo*

15

Para confirmar que los compuestos de la presente divulgación ejercen una acción antagonista
funcional sobre un receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B *in vivo*, se realizó un ensayo de unión
utilizando la forma marcada con tritio del MK-801 ((5R,10S)-5-metil-10,11-dihidro-5H-5,10-
epiminodibenzo[a,d][7]annuleno) ([^3H]MK-801), que es un compuesto capaz de unirse al sitio de apertura
del receptor NMDA.

20

El compuesto del ejemplo (3 mg/kg/2 mL, 0.5% de MC en agua) o el vehículo (2 mL de 0.5% MC
en agua) se administró por vía oral (p.o.) a ratas Sprague Dawley (peso corporal 180-260 g). Después de
un tiempo determinado (aproximadamente después del tiempo hasta la concentración máxima en sangre),
se administró por vía intravenosa [^3H]MK-801 (20 $\mu\text{Ci/kg/mL}$, Muromachi Kikai). Después de 10 minutos,
las ratas fueron eutanasiadas por decapitación y sometidas a una 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) utilizando un homogeneizador (T10 basic Ultra-Turrax)
durante 10 segundos. Después se filtraron inmediatamente 600 μL del homogeneizado a través de un filtro
de vidrio GF/B Whatman (GE Health Care), que se empapó previamente en polietilenimina al 0.5%
(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) y se colocó en el sistema de filtración Manifold (Millipore) por
succión. El filtro se lavó cuatro veces con solución salina enfriada con hielo (5 mL, Otsuka Pharmaceutical),
se introdujo en un vial de centelleo y después se agregaron 10 mL de centelleador líquido A (FUJIFILM
Wako Pure Chemical Corporation) y se contó la radiactividad residual con un contador de centelleo líquido
(ALOKA LSC-6100).

30

35

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 [^3H]MK-801 al receptor NMDA que expresaba cada
tejido individual del hipocampo. Después, la tasa de unión de [^3H]MK-801 en el grupo de control con
vehículo se consideró del 100% y la tasa de unión de [^3H]MK-801 en el grupo al que se le administró por
vía subcutánea una cantidad excesiva de maleato de MK-801 (2 mg/kg/2 mL, 0.5% de MC en agua) se

consideró del 0%. La diferencia entre el porcentaje de la tasa de unión de [^3H]MK-801 en el grupo al que se le administró por vía oral el compuesto de ejemplo y el grupo de control con vehículo (100%) se analizó como tasa de inhibición de la unión de [^3H]MK-801 por el compuesto de ejemplo. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo núm.	Tasa de inhibición (3 mg/kg, p.o.)
38	22 %
45	13 %
49	19 %

Como se muestra en la tabla 3 antes mencionada, los compuestos de la presente divulgación inhibieron la unión de [^3H]MK-801, que es un compuesto capaz de unirse al sitio de apertura del receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B. Es decir, se confirmó que los compuestos de la presente divulgación tienen una acción antagonista funcional sobre un receptor NMDA que contiene la subunidad NR2B *in vivo*.

Ejemplo de formulación 1 (producción de la cápsula)

1) Compuesto del ejemplo 1	30 mg
2) Polvo fino de celulosa	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg
Total	60 mg

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

Ejemplo de formulación 2 (producción de la tableta)

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
1,000 tabletas	Total 140 g

La totalidad de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. Se mezclan 14 g de 4) y 1 g de 5) en el polvo tamizado y la mezcla se prensa con una tableteadora. De este modo, se obtienen 1,000 tabletas que contienen 30 mg del compuesto del ejemplo 1 por tabletas.