



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 187**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08750663 .0**
96 Fecha de presentación : **21.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2173749**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetaminda y compuestos relacionados como agentes antifúngicos.**

30 Prioridad: **25.05.2007 GB 0710121**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73 Titular/es: **F2G LIMITED**
Lankro Way, Eccles, Manchester
Greater Manchester M30 0BH, GB

72 Inventor/es: **Payne, Lloyd, James;**
Downham, Robert;
Sibley, Graham, Edward, Morris;
Edwards, Philip y
Davies, Gareth, Morse

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 187 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida y compuestos relacionados como agentes antifúngicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de tetrahydroindolizina y describe su uso terapéutico en prevención o tratamiento de enfermedades fúngicas. También se refiere al uso de compuestos como fungicidas agrícolas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las infecciones fúngicas invasivas se reconocen bien como enfermedades del hospedador inmunocomprometido. A lo largo de los últimos veinte años ha habido aumentos significativos en el número de casos registrados de infección fúngica (Groll *et al.*, 1996. J Infect 33, 23-32). Esto se debe en parte a un aumento de la concienciación y una mejora del diagnóstico de infección fúngica. Sin embargo, la causa principal de este aumento de la incidencia es el vasto aumento en el número de individuos susceptibles. Esto se debe a varios factores incluyendo nuevas y agresivas terapias inmunosupresoras, aumento de la supervivencia en cuidados intensivos, aumento de procedimientos de trasplante y el mayor uso de antibióticos a nivel global.

20 En ciertos grupos de pacientes, la infección fúngica sucede con alta frecuencia; los receptores de trasplante de pulmón tienen una frecuencia de hasta 20% de colonización e infección con un organismo fúngico e infección fúngica en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas alogenas es de hasta el 15% (Ribaud *et al.*, 1999, Clin Infect Dis. 28: 322-30).

25 El documento WO 2006/123145 A se refiere a compuestos de indolizina y su uso terapéutico en la prevención o tratamiento de enfermedades fúngicas. También se refiere al uso de los compuestos como fungicidas agrícolas.

30 En la actualidad sólo están disponibles cuatro clases de fármacos antifúngicos para tratar infecciones fúngicas sistémicas. Éstos son los polienos (por ejemplo, anfotericina B), los azoles (por ejemplo, ketoconazol o itraconazol), las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina) y flucitosa.

35 Los polienos son la clase más antigua de agente antifúngico habiéndose introducido primero en los años 50. El modo exacto de acción sigue sin estar claro pero los polienos sólo son eficaces contra organismos que contienen esteroides en sus membranas exteriores. Se ha propuesto que la anfotericina B interacciona con esteroides de membrana para producir poros que permiten la filtración de componentes citoplasmáticos y posterior muerte celular.

40 Los azoles funcionan por inhibición de la 14 α -demetilasa mediante un mecanismo dependiente de citocromo P450. Esto conduce a un agotamiento del esteroide de membrana ergosterol y la acumulación de precursores de esteroide dando como resultado una membrana plasmática con fluidez y estructura alteradas.

Las equinocandinas actúan por inhibición de la enzima sintética de pared celular β -glucano sintasa. Esto conduce a formación de pared celular anómala, sensibilidad osmótica y lisis celular.

45 Flucitosa es un análogo de pirimidina que interfiere con el metabolismo celular de la pirimidina así como síntesis de ADN, ARN y proteínas. Sin embargo, la resistencia generalizada a flucitosa limita su uso terapéutico.

50 Puede verse que hasta la fecha los agentes antifúngicos disponibles en la actualidad actúan principalmente solamente contra dos dianas celulares; esteroides de membrana (polienos y azoles) y β -glucano sintasa (equinocandinas).

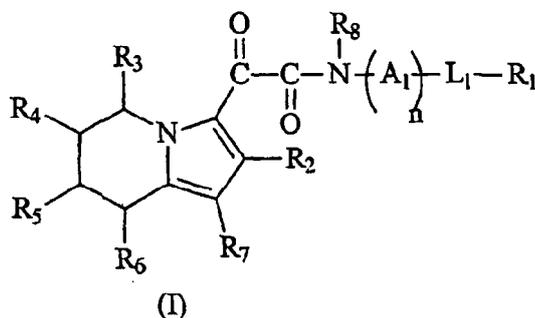
La resistencia tanto a azoles como a polienos se ha indicado ampliamente dejando solamente las recientemente introducidas equinocandinas para combatir infecciones fúngicas invasivas. A medida que aumenta el uso de equinocandinas, inevitablemente se producirá resistencia por hongos.

55 Se requiere la identificación de nuevas clases de agentes antifúngicos para proporcionar la promesa de resultados terapéuticos positivos a los pacientes.

Sumario de la invención

60 Los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos de tetrahydroindolizina son antifúngicos. En particular, los compuestos inhiben el crecimiento de hongos patógenos humanos tales como Aspergillus y por lo tanto pueden usarse para tratar enfermedad e infección fúngica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de tetrahidroindolizínico de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente o agrícolamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C8 sin sustituir o sustituido, alqueniilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -COR' o -SO₂(alquilo C1-C4), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;
 A1, A2 y A3 son iguales o diferentes y representan cicloalquilo C3-C6 o un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;
- 10 L1 representa un enlace, un grupo alquileo C1-C6 en el que ninguno, uno, dos o tres grupos -CH₂- se reemplazan independientemente por -O-, -S- o -NR'-, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;
 L2 representa -NR'-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R'', -CONR'R''- o -SO₂;
 L3 representa un enlace o un grupo alquileo C1-C4 en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- se reemplazan independientemente por -O-, -S- o -NR'-;
 n representa 0 ó 1;
- 15 R8 representa hidrógeno o alquilo C1-C4;
 R2 representa un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2;
 B1 representa un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
 B2 representa un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido, o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;
- 20 R3, R4, R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterocíclico de 5 a 12 miembros), hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueniilo C2-C8, alquinilo C2-C8, halógeno, cicloalquilo C3-C6, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R' -SO₂NR'R'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -OCOR', -CF₃, -NSO₂R' o -OCONR'R'';
- 25 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueniilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alk⁶-L5-A12, donde Alk⁶ es un grupo alquileo C1-C4, L5 es un grupo de fórmula -O-C(=O)-, -C(=O)- o -NR13-C(=O)- y R13 es hidrógeno o alquilo C1-C4, y A12 es un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido, o heterocíclico de 5 a 12 miembros;
 Y representa alquileo C1-C8, alqueniilo C2-C8 o alquinilo C2-C8;
 Z representa halógeno, cicloalquilo C3-C6, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -OCOR', -CN, -CF₃, NSO₂R', -OCONR'R'' o -CR'=NOR''; y
 R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueniilo C2-C8 o alquinilo C2-C8.

35 La invención también proporciona un derivado o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. También se proporciona el uso de un derivado o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, así como una composición que comprende un derivado o sal agrícolamente aceptable como se ha definido anteriormente y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.

45 La invención también proporciona un agente para el tratamiento de un enfermedad fúngica que comprende un derivado o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente. También se describe un método para tratar un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad fúngica, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un derivado o sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, así como un método de controlar una enfermedad fúngica en una planta, comprendiendo dicho método aplicar al locus de la planta un derivado o sal agrícolamente aceptable como se ha definido anteriormente. La invención también proporciona el uso de un derivado o sal agrícolamente aceptable como se ha definido anteriormente como un fungicida agrícola.

50

Descripción detallada de la invención

- 5 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C1-C8 puede ser lineal, ramificado o cíclico, pero es preferiblemente lineal. Este es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C4, y lo más preferido un grupo alquilo C1-C3. Dichos grupos y restos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, así como pentilo, por ejemplo CH₂C(CH₃)₃, hexilo, heptilo y octilo e isómeros de los mismos. Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilenilo C1-C8 es un grupo o resto alquilo divalente como se ha definido anteriormente.
- 10 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilenilo C2-C8 puede ser lineal, ramificado o cíclico, pero es preferiblemente lineal. Contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Es preferiblemente un grupo alquilenilo C2-C6, más preferiblemente un grupo alquilenilo C2-C4 y lo más preferido un grupo alquilenilo C2-C3. Dichos grupos y restos alquilenilo adecuados incluyen vinilo, alilo, propenilo, butenilo, por ejemplo CH₂C(Me)=CH₂, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo e isómeros de los mismos.
- 15 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquiniilo C2-C8 puede ser lineal o ramificado pero es preferiblemente lineal. Contiene un o más triples enlaces carbono-carbono. Es preferiblemente un grupo alquiniilo C2-C6, más preferiblemente un grupo alquiniilo C2-C4 y lo más preferido un grupo alquiniilo C2-C3. Dichos grupos y restos alquiniilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo e isómeros de los mismos.
- 20 Un grupo o resto alquilo, alquilenilo o alquiniilo puede estar sin sustituir o sustituido. Típicamente, éste porta hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados son preferiblemente ellos mismos sin sustituir e incluyen halógeno, tal como flúor, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, tal como metoxi o etoxi, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen sustituyentes sin sustituir, tales como halógeno (por ejemplo flúor), hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino y alcoxi C1-C4, tal como metoxi o etoxi. Se prefieren alcoxi C1-C4, tal como metoxi, y halógeno, tal como flúor.
- 25 Como se usa en el presente documento, un grupo cicloalquilo C3-C6 es típicamente un grupo cicloalquilo C5 o C6. Típicamente un grupo cicloalquilo está típicamente sustituido con hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen alquilo C1-C8, alquilenilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, Z y -Y-Z, donde Y y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento. Cuando están presentes, los sustituyentes adecuados son ellos mismos sin sustituir. Típicamente, un grupo cicloalquilo está sin sustituir.
- 30 Cuando Y es alquilenilo C1-C8, éste es preferiblemente alquilenilo C1-C4, más preferiblemente metileno o etileno.
- 35 Cuando Y es alquilenilo C2-C8, éste es preferiblemente alquilenilo C2-C4, más preferiblemente etenileno.
- 40 Cuando Y es alquiniilo C2-C8, éste es preferiblemente alquiniilo C2-C4, más preferiblemente etinileno.
- 45 Cuando R' o R" es alquilo C1-C8, éste es preferiblemente alquilo C1-C4, más preferiblemente metilo o etilo.
- 50 Cuando R' o R" es alquilenilo C2-C8, éste es preferiblemente alquilenilo C2-C4, más preferiblemente etenilo.
- 55 Cuando R' o R" es alquiniilo C2-C8, éste es preferiblemente alquiniilo C2-C4, más preferiblemente etinilo.
- 60 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto arilo es típicamente fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo.
- Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, un grupo o resto heterociclilo es un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 a 12 miembros en el que el anillo contiene al menos un heteroátomo. Típicamente, el anillo contiene hasta tres o cuatro heteroátomos, por ejemplo uno o dos heteroátomos, seleccionados entre O, S y N. Por lo tanto, un grupo o resto heterociclilo es típicamente un anillo de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Dichos grupos heterociclilo adecuados incluyen, por ejemplo, anillos monocíclicos saturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, tales como tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidono, azepanilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y 1,4-diazepanilo, más preferiblemente morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y 1,4-diazepanilo; anillos monocíclicos al menos parcialmente insaturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros, tales como furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y di- y tetrahidropiridinilo, por ejemplo oxazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo, más preferiblemente furanilo, tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo; sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros, tales como indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,

quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, purinilo y ciclopentapiridinas que pueden estar parcialmente insaturados, por ejemplo dihidroindolilo y dihidrobenzofuranilo; y sistemas de anillos tricíclicos de 11 o 12 miembros, tales como acridinilo, pteridinilo y benzotiazinilo. Los ejemplos particulares de dichos grupos y restos heterocíclico incluyen anillos monocíclicos saturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente anillos monocíclicos saturados de 5 a 6, tales como morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y 1,4-diazepanilo; anillos monocíclicos al menos parcialmente insaturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente anillos monocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros, tales como pirimidinilo y piridinilo.

Un grupo o resto heterocíclico o arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cada átomo del anillo puede estar sin sustituir o puede portar uno o dos sustituyentes. Si se desea, un átomo de nitrógeno puede disustituirse y un átomo de azufre puede sustituirse, proporcionando un heteroátomo cargado. Típicamente, un grupo o resto heterocíclico o arilo porta hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. El heterociclo puede conectarse al resto de la molécula por un enlace a cualquiera de las posiciones disponibles del anillo.

Los sustituyentes adecuados incluyen alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, Z, -Y-Z, -Y-X-Z e Y-X-A4, donde Y y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento, X representa -O-(alquileo C1-C8)- y A4 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o arilo C6-C10. Cuando están presente grupos de fórmula -Y-X-Z o -Y-X-A4 estos se presentan preferiblemente en forma de sustituyentes en el único resto A1. Además, cuando están presentes grupos de fórmula -Y-X-Z o Y-X-A4 entonces preferiblemente solo uno de dichos grupos está presente en uno cualquiera de los restos o grupos heterocíclico o arilo. En una realización los sustituyentes preferidos incluyen alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, Z e -Y-Z, donde Y y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento.

Cuando son sustituyentes de fórmula Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4, Y es preferiblemente un grupo alquileo C1-C8, más preferiblemente un grupo metileno sin sustituir. Cuando son sustituyentes de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4, X es preferiblemente un grupo -O-(alquileo C2-C3). Cuando son sustituyentes de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4, Z es preferiblemente -OR' o -NR'R" donde R' y R" representan independientemente hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente donde R' y R" son metilo. Cuando son sustituyentes de fórmula Y-Z, -Y-X-Z o Y-X-A4, A4 es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo C1-C2. Más preferiblemente, A4 es morfolinilo o piperazinilo, estando dichos grupos sin sustituir o sustituidos con un grupo metilo.

Son sustituyentes preferidos en un grupo o resto arilo o heterocíclico sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, -CO₂R', -CONR'R", OCOR', hidroxilo, ciano, -NR'R", -COR', -NSO₂R' -O(alquenilo C2-C4), alquenilo C2-C4, -SO₂R', -OCONR'R" y -CR'=NOR", o grupos alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo uno, dos o tres, por ejemplo uno, grupo sin sustituir seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino y alcoxi C1-C4, preferiblemente alcoxi C1-C4, o grupos de fórmula Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4 donde X, Y, Z y A4 son como se han definido anteriormente. Son sustituyentes preferidos en un grupo o resto arilo o heterocíclico sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, -CO₂R', -CONR'R", OCOR', hidroxilo, ciano, -NR'R", -COR', -NSO₂R', -O(alquenilo C2-C4), alquenilo C2-C4, -SO₂R', -OCONR'R" y -CR'=NOR", o grupos alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo uno, dos o tres, por ejemplo uno, grupo sin sustituir seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino y alcoxi C1-C4, preferiblemente alcoxi C1-C4.

En una realización, son ejemplos de sustituyentes más preferidos en un grupo o resto arilo o heterocíclico, sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR', hidroxilo y ciano, donde R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4, o alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sustituido con un grupo alcoxi C1-C4 adicional, o grupos de fórmula -Y-Z, Y-X-Z o -Y-X-A4, donde Y representa alquileo C1-C8 sin sustituir, X representa un grupo -O-(alquileo C1-C8)- sin sustituir, Z representa un grupo -OR' o NR'R", donde R' y R" representan hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir, y A4 representa un grupo o resto heterocíclico de 5 a 6 miembros. Típicamente ninguno o un sustituyente ciano está presente. Son ejemplos de sustituyentes más preferidos en un grupo o resto arilo o heterocíclico, sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR', hidroxilo y ciano, donde R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4, o alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sustituido con un grupo alcoxi C1-C4 adicional. Típicamente ningún o un sustituyente ciano está presente.

Los sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C1-C6 (por ejemplo metilo) o alcoxi C1-C4 sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4 (por ejemplo -OCH₂CH₂OCH₃). Los sustituyentes más preferidos en el grupo A1 también incluyen grupos de fórmula Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4, donde Y representa alquileo C1-C8 sin sustituir, X representa un grupo -O-(alquileo C1-C8)- sin sustituir, Z representa un grupo -OR' o -NR'R" donde R' y R" representan hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir, y A4 representa un grupo o resto heterocíclico de 5 a 6 miembros. Preferiblemente, Y es un grupo alquileo C1-C8 sin sustituir, más preferiblemente un grupo metileno sin sustituir. Preferiblemente X es un grupo -O-(alquileo C2-C3). Preferiblemente Z es -OR' o NR'R" donde R' y R" representan independientemente

hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente donde R' y R" son metilo. Preferiblemente A4 es un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo C1-C2. Más preferiblemente A4 es morfolinilo o piperazinilo, estando dichos grupos preferiblemente sin sustituir o sustituidos con un grupo metilo.

5 Un grupo heterociclilo también puede estar sustituido con $>C=O$, SO_2 , $>C=NOR'$, $>C-CH_2$ o $-OCH_2CH_2O-$ de manera que uno o dos átomos en el anillo están reemplazados con el grupo $>C=O$, $>SO_2$, $>C=NO R'$, $>C=CH_2$ o $-OCH_2CH_2O-$. R' en esta realización es típicamente hidrógeno o alquilo C1-C4.

10 Como se usa en el presente documento, un halógeno es típicamente cloro, flúor, bromo o yodo y es preferiblemente cloro, flúor o bromo, más preferiblemente cloro o flúor.

15 En una realización de la invención, $n = 0$ y el grupo -L1-R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -COR', donde R' representa hidrógeno o alquilo C1-C4, arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C3-C6, (alqueno C1-C4)-arilo C6-C10 o (alqueno C1-C4)-heterociclilo de 5 a 12 miembros. En esta realización, grupos arilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres grupos sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, $-CO_2R'$, $-CONR''$, $-OCOR'$, hidroxilo, ciano, $-NR''$, $-COR'$, NSO_2R' , $-O(C2-C4 \text{ alqueno})$, $-C2-C4 \text{ alqueno}$, $-SO_2R'$, $-OCONR''$ y $-CR'=NOR''$, donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Son sustituyentes preferidos alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y halógeno. En esta realización, el grupo -L1-R1 está preferiblemente sin sustituir.

20 En otra realización, $n = 0$ y L1 representa un grupo alqueno C1-C6 en el que ninguno, uno, dos o tres grupos $-CH_2-$ se reemplazan independientemente por $-O-$, $-S-$ o $-NR'$ donde R' es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. En esta realización preferiblemente L1 representa un grupo alqueno C3-C4 en el que uno o dos, más preferiblemente dos, grupos $-CH_2-$ están reemplazados independientemente por $-O-$, $-S-$ o $NFT-$. Los grupos L1 preferidos incluyen $-O-CH_2-CH_2-O-$.

En otra realización, $n = 0$ y L1 representan un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros.

30 En otra realización, $n = 1$ y A1 representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros. Preferiblemente A1 representa fenilo, piridilo o piperidinilo. Más preferiblemente A1 representa fenilo o piridilo. A1 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, $-CO_2R'$, $-CONR''$, $-OCOR'$, hidroxilo, ciano, $-NR''$, $-COR'$, NSO_2R' , $-O(\text{alqueno C2-C4})$, $-C2-C4 \text{ alqueno}$, $-SO_2R'$, $-OCONR''$ y $-CR'=NOR''$, donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Típicamente solo un grupo ciano está presente. Son sustituyentes preferidos alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y halógeno. Preferiblemente A1 está sin sustituir. A1 también puede estar sustituido con un grupo de fórmula $-Y-Z$, $-Y-X-Z$ o $-Y-X-A4$ donde X, Y, Z y A4 son como se han definido anteriormente. Cuando un sustituyente de fórmula $-Y-Z$, $-Y-X-Z$ o $-Y-X-A4$ está presente, preferiblemente no existen otros sustituyentes.

40 Cuando $n = 1$, L1 preferiblemente representa un enlace, un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, un grupo de fórmula $-(CH_2)_3\text{-Het-}$ o un grupo de fórmula $-\text{Het}-(CH_2)_2\text{-Het-}$, en el que cada Het puede ser igual o diferente y representa $-O-$ o $-NR'$, donde R' es hidrógeno o alquilo C1-C4.

45 Cuando L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, puede estar unido a A1 y R1 mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Son grupos heterociclilo de 5 a 7 miembros preferidos grupos saturados que contienen al menos dos átomos de nitrógeno, en los que el grupo heterociclilo se une a A1 y R1 a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de heterociclos adecuados para L1 incluyen piperazinilo y 1,4-diazepanilo. Otros grupos heterociclilo adecuados incluyen piperidinilo. Cuando L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, éste puede estar sin sustituir o sustituido. Si está sustituido, el sustituyente puede estar presente en un átomo que conecta L1 a R1 o al resto de la molécula (es decir al grupo $-NR8-$). Por ejemplo, cuando L1 es piperidinilo acoplado al grupo $-NR8-$ por el átomo de carbono en la posición *para* del átomo de nitrógeno en el anillo piperidina, este átomo de carbono también puede portar un sustituyente, tal como un grupo hidroxilo. Cuando L1 representa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros, está típicamente sin sustituir.

55 Cuando $n = 1$, L1 es más preferiblemente un grupo heterociclilo sin sustituir, saturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos dos átomos de nitrógeno, un grupo de fórmula $-(CH_2)_{m+1}\text{-Het-}$ o un grupo de fórmula $-\text{Het}-(CH_2)_m\text{-Het-}$, donde m representa 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente 2 ó 3, y cada Het puede ser igual o diferente y representa $-O-$ o $-NR'$, donde R' es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir.

60 Cuando $n = 1$ y L1 es un enlace, R1 preferiblemente representa L2-A2. Cuando $n = 1$ y L1 es distinto de un enlace, R1 es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo alqueno C2-C6, un grupo alquino C2-C6, $-SO_2(\text{alquilo C1-C4})$ si sustituir o un grupo $-A2L2-A2$, $-L3-A2$ o $-A2-L3-A3$. Los grupos alquilo, alqueno y alquino están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, amino, alcoxi C1-C4, CO_2H y $CO_2(\text{alquilo C1-C4})$. Se prefiere halógeno, por ejemplo flúor. Los sustituyentes están por sí mismos sin sustituir.

5 A2 preferiblemente representa cicloalquilo C3-C6, fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Los grupos heterociclilo preferidos incluyen anillos monocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales contiene uno, dos o tres, por ejemplo uno o dos, heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Se prefieren anillos insaturados de 5 ó 6 miembros, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tienilo y furanilo. Otros grupos A2 preferidos incluyen sistemas de anillo bicíclicos de 8 a 10 miembros y grupos naftilo. Los anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros preferidos incluyen dihidrobenzofuranilo. En una realización, preferiblemente A2 es fenilo.

10 A2 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Son ejemplos de sustituyentes adecuados grupos sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno C2-C4})$, alqueno C2-C4, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{CR}'=\text{NOR}''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4, o alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sustituido con uno o dos grupos alcoxi C1-C4 sin sustituir. Típicamente solo un grupo ciano está presente. Son sustituyentes preferidos alquilo C1-C4 sin sustituir, halógeno, alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sustituido con $-\text{OMe}$ o $-\text{OEt}$. Son sustituyentes preferidos metilo, etilo, alcoxi C1-C4 sin sustituir y alcoxi C1-C4 sustituido con $-\text{OMe}$, siendo particularmente preferidos metilo y alcoxi C1-C4 sustituido con $-\text{OMe}$.

En una realización, L2 representa $-\text{SO}_2-$.

20 En una realización, L3 representa un enlace o un grupo alqueno C1-C4 en el que ninguno, uno o dos restos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan independientemente con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}'-$, donde R' representa hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. En otra realización, L3 representa un enlace o un grupo alqueno C1-C4 sin sustituir. Preferiblemente, L3 representa un enlace o metileno o etileno sin sustituir, más preferiblemente metileno sin sustituir. En el grupo $-\text{L3-A2}$, L3 preferiblemente representa metileno o etileno sin sustituir, más preferiblemente metileno sin sustituir.

25 En una realización, A3 representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Los grupos heterociclilo preferidos incluyen anillos monocíclicos saturados de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales contiene uno, dos o tres, por ejemplo uno o dos, heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Se prefieren anillos saturados de 5 ó 6 miembros, por ejemplo morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo o piperazinilo, en particular morfolinilo.

30 A3 puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno C2-C4})$, alqueno C2-C4, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{CR}'=\text{NOR}''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Típicamente solo un grupo ciano está presente. Son sustituyentes preferidos alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y halógeno. Más preferiblemente A3 está sin sustituir.

En una realización, donde R1 es $-\text{A2-L3-A3}$ preferiblemente A2 es piridinilo, L3 es metileno sin sustituir y A3 es morfolinilo.

40 En una realización, R8 es hidrógeno o metilo, más preferiblemente R8 es hidrógeno.

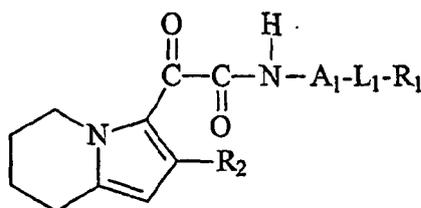
45 En una realización, R2 es halógeno o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6. R2 es preferiblemente fenilo, alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6 o un heterociclo de 5 ó 6 miembros. Los grupos fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$ o ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4 sin sustituir. Típicamente solo un sustituyente ciano está presente. Son sustituyentes preferidos halógeno, alquilo C1-C4 y alcoxi C1-C4. Más preferiblemente R2 es fenilo sin sustituir, alquilo C1-C4 sin sustituir, cicloalquilo C5 o C6 sin sustituir, tetrahidropiranilo sin sustituir o *n*-metil-piperidinilo. Más preferiblemente R2 fenilo sin sustituir.

50 Típicamente, cuando R3, R4, R5 o R6 es arilo, heterociclilo, $-(\text{alqueno C1-C4})\text{-arilo}$ o $(\text{alqueno C1-C4})\text{-heteroarilo}$, éste es fenilo, bencilo o piridilo. Típicamente, ninguno, uno o dos, preferiblemente ninguno o uno, de R3, R4, R5 y R6 es arilo, heterociclilo, $-(\text{alqueno C1-C4})\text{-arilo}$ o $(\text{alqueno C1-C4})\text{-heterociclilo}$. R3, R4, R5 y R6 están típicamente sin sustituir.

55 En una realización, R3, R4, R5 y R6 representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alqueno C2-C8, halógeno, cicloalquilo C3-C6, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$ o $-\text{OCONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. En otra realización, R3, R4, R5 y R6 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, por ejemplo hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C4. Preferiblemente, cada R3, R4, R5 y R6 representa hidrógeno.

Típicamente, cuando R7 es o contiene un grupo arilo o heterociclilo, el grupo arilo o heterociclilo es fenilo, bencilo o piridilo.

- 5 En una realización, R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, alquino C2-C4, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, NO₂, -NR'R'' o -CF₃, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. En otra realización R7 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C4, preferiblemente hidrógeno. Cuando R7 es capaz de sustituirse, éste está típicamente sin sustituir.
- Típicamente, Z es halógeno, OR', SR', -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -OCOR' o CN, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4.
- 10 En una realización preferida de la invención, n = 1 y A1 representa fenilo, piridilo o piperidinilo; R1 es un grupo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6 o alquino C2-C6 que está sin sustituir o sustituido con 1,2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, flúor), hidroxilo, amino, alcoxi C1-C4, CO₂H y CO₂(alquilo C1-C4); -SO₂(alquilo C1-C4) sin sustituir; o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;
- 15 A2 es cicloalquilo C3-C6 sin sustituir, fenilo o un grupo heterociclilo monocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros;
- A3 es fenilo o grupo heterociclilo monocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros;
- 20 L1 es un enlace, un grupo heterociclilo sin sustituir de 5 a 7 miembros, un grupo de fórmula -(CH₂)_{m+1}-Het- o un grupo de fórmula -Het-(CH₂)_m-Het-, donde m es 1, 2, 3 ó 4 y cada Het puede ser igual o diferente y representa -O- o -NR'-, donde R' es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir; L2 es como se ha definido anteriormente;
- 25 L3 representa un enlace o un grupo alqueno C1-C4 en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- se reemplazan independientemente por -O- o -NR'-, donde R' representa hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir; R8 es hidrógeno o metilo;
- R2 es fenilo, alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6 o un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR' o ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4 sin sustituir;
- 30 R3, R4, R5 y R6 están sin sustituir y cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, halógeno, cicloalquilo C3-C6, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -OCOR', -CF₃, -NSO₂R' o -OCONR'R'', donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4; y
- 35 R7 es un grupo sin sustituir seleccionado entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, alquino C2-C4, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' y -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4; donde los grupos arilo y heterociclilo A1, A2 y A3 están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR', hidroxilo, ciano, -NR'R'', -COR', -NSO₂R', -O(alqueno C2-C4), alqueno C2-C4, -SO₂R', -OCONR'R'' y -CR'=NOR'', o grupos alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo uno, dos o tres, por ejemplo uno, grupo sin sustituir seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquilo C1-C4)amino, di(alquilo C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, ciano, -COR' y -CO₂R', donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. En esta realización los grupos arilo y heterociclilo A1, A2 y A3 pueden también o alternativamente estar sustituidos con uno, dos o tres, más preferiblemente con uno, sustituyente de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4 donde X, Y, Z y A4 son como se han definido anteriormente.
- 50 En una realización alternativa, el derivado de tetrahidroindolizínico es de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

R1 es un grupo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6 o alquino C2-C6 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -SO₂(alquilo C1-C4) sin sustituir; o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;

A1 es fenilo o piridilo sin sustituir;

5 A2 es cicloalquilo C3-C6 sin sustituir, o un grupo fenilo, heterociclilo monocíclico insaturado o saturado de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir, alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 que está sustituido con -OMe o -OEt;

10 A3 es fenilo o un grupo monocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir y alcoxi C1-C4 sin sustituir;

L1 es un grupo heterociclilo sin sustituir, saturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos dos átomos de nitrógeno, un grupo de fórmula -(CH₂)_{m+1}-Het- o un grupo de fórmula -Het-(CH₂)_m-Het-, donde m es 2 ó 3 y cada Het puede ser igual o diferente y representa -O- o -NR', donde R' es hidrógeno o alquilo C1-C4;

L2 es -SO₂;

15 L3 es metileno sin sustituir; y

R2 es alquilo C1-C4 sin sustituir, fenilo sin sustituir, cicloalquilo C5 o C6 sin sustituir, tetrahidropirano sin sustituir o *n*-metil-piperidinilo. En otra realización el derivado de tetrahidroindolizino es de la fórmula (Ia) anterior pero A1 está sustituido con uno, dos o tres, más preferiblemente uno, grupo de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o Y-X-A4 donde X, Y, Z y A4 son como se han definido anteriormente.

20

Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) incluyen:

25 *N*-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 30 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(piridin-2-iloxi)-etilamino]-fenil}-acetamida;
N-{4-[4-[4-(2-Metoxietoxi)-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 35 *N*-[4-(2-[4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 40 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida;
N-{6-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 45 *N*-[4-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-[4-(4-Furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-tetrahidropiran-4-il]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-il)-acetamida;
 50 *N*-{5-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{6-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 55 *N*-{4-[4-(4-Metilpiridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-acetamida;
N-{4-[4-(6-Metilpiridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-{4-[4-(3-Metil-butyl)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
 60 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-prop-2-inil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-[4-(4-Butil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-(4-Alilpiperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(3-Metilbut-2-enil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(*E*)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-indolizin-3-il)-acetamida;

- N-{4-[(Z)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 N-{4-[4-(2,2-Dimetilpropil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-
 5 acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-
 acetamida;
 10 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-
 acetamida;
 15 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-N[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-
 acetamida;
 20 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-({2-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino)-
 fenil]-2-oxo-acetamida;
 N[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-
 indolizin-3-il)-acetamida;
 N-{4-[4-(2-Metil-alil)piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 25 N-{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-
 acetamida;
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-
 30 acetamida; y
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-N-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-
 acetamida.
- En otra realización de la invención los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (I) incluyen:
- N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 35 N-{4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-
 acetamida;
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-
 acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-
 40 acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-[2-(piridin-2-il)-etilamino]-fenil]-acetamida;
 N-{4-[4-(4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-
 il)-acetamida;
 45 N[4-({2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-
 3-il)-acetamida;
 N-{5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 N-{4-[4-(6-Metilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 50 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida;
 N-{6-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 55 N[4-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 N[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-N[4-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N[4-(4-Furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-tetrahidro-piran-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-
 60 il]-acetamida;
 N-{5-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-
 acetamida;
 N-{6-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-
 acetamida;

- N*-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-(4-piridin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-fenil}-acetamida;
 5 *N*-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil}-acetamida;
N-{4-[4-(3-Metil-butil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-(4-prop-2-inil-piperazin-1-il)-fenil}-acetamida;
N-{4-(4-Butil-piperazin-1-il)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-(4-Alil-piperazin-1-il)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 10 *N*-{4-[4-(3-Metilbut-2-enil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(*E*)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(*Z*)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
N-{4-[4-(2-Dimetilpropil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 15 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetilpiridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2-metilalil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2-dinaetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 20 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 25 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-{4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil}-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etoxil]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 30 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[(2-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-acetamida;
N-{4-[(3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 35 *N*-{4-[4-(2-Metil-alil)piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 40 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-*N*-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida;
 45 2-Oxo-*N*-(1-fenil-piperidin-4-il)-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-etoxil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 50 *N*-{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(5-Morfolin-4-il)-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 55 *N*-{4-[4-(4-Hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2]bipiridinil-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 60 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-

- 5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 5 *N*-{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-Naftalen-1-il-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 10 *N*-{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida; y
N-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida.
- Los ejemplos particularmente preferidos de compuestos de fórmula (I) incluyen:
- 15 *N*-{4-[4-(2-Metil-alil)piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 20 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-*N*-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 25 *N*-{4-[(2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 30 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida;
 2-Oxo-*N*-(1-fenil-piperidin-4-il)-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 35 *N*-{4-[4-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 40 *N*-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(5-Morfolin-4-il)-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 45 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 50 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 55 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 60 *N*-Naftalen-1-il-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-in-dolizin-3-il)-acetamida; y
N-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida.

5 Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en formas enantioméricamente o diastereoisoméricamente puras, o en forma de una mezcla de isómeros. Para evitar dudas, los compuestos de la invención pueden, si se desea, usarse en forma de solvatos. Además, para evitar dudas, los compuestos de la invención pueden usarse en cualquier forma tautomérica.

10 Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Lo ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico o nítrico y ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico,
 15 oxálico, salicílico, tricloroacético, pícrico, trifluoroacético, cinámico, pamoico, malónico, mandélico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, p-aminobenzoico o glutámico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos o cetoglutaratos. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente
 20 aceptables incluyen sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) que son conocidas para el experto en la materia. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como alquil aminas, aralquil aminas y aminas heterocíclicas, lisina, guanidina, dietanolamina y colina.

25 También considerados como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son los hidratos que son capaces de formar los compuestos de la presente invención.

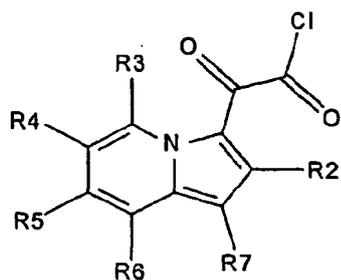
Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislada
 30 por evaporación del disolvente o separando de otra forma la sal y el disolvente.

Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando métodos conocidos por el experto en la materia.

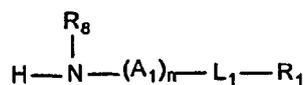
35 La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la invención. Un profármaco es un análogo de un compuesto de la invención que se convertirá *in vivo* en el compuesto activo deseado. Los profármacos de la invención son compuestos de fórmula (I) que se han modificado en un grupo de ácido carboxílico para formar un éster o en un grupo hidroxilo para formar un éster o carbamato. Son profármacos de la presente invención aquellos en los que un átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula (I) se cuaterniza mediante la
 40 adición de un grupo éster o alquil éster. Por ejemplo, el átomo de nitrógeno de un grupo amina o anillo heterocíclico en un sustituyente R₁ o R₂ puede cuaternizarse mediante la adición de un grupo -CH₂-O-COR, donde R es típicamente metilo o *terc*-butilo.

45 Las sales adecuadas de los compuestos de la invención incluyen aquellas mencionadas en el presente documento como ejemplos de sales farmacéutica y agrícolamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de
 50 fórmula (III), donde R₈, A₁, n, L₁ y R₁ son como se han definido anteriormente en el presente documento y reduciendo posteriormente el anillo indolizínico usando Ni Raney en MeOH/EtOAc. Típicamente la etapa inicial de la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferiblemente el disolvente es diclorometano o tetrahidrofurano y la base es trietilamina o piridina. Típicamente la reacción se realiza a 0°C inicialmente mientras se añaden los reactivos y después se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Los compuestos de fórmula (III) están típicamente disponibles de fuentes comerciales o pueden
 55 prepararse por métodos conocidos. Se proporcionan más adelante en el presente documento detalles de la síntesis de ciertos compuestos de fórmula (III).

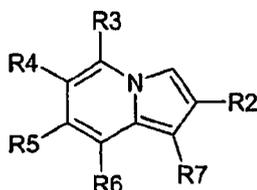


(II)



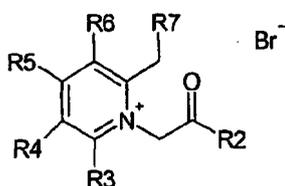
(III)

5 Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con preferiblemente cloruro de oxalilo. Típicamente la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico. Preferiblemente, el disolvente es un tetrahidrofurano, una mezcla de tetrahidrofurano/tolueno o éter dietílico. Típicamente, la reacción se realiza a 0°C inicialmente mientras se añaden los reactivos y después se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.



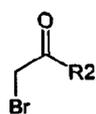
(IV)

10 Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V), en la que R2, R3, R4, R5, R6, y R7 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con una base. Preferiblemente el disolvente es agua y la base es NaHCO₃. Típicamente, la reacción se calienta a reflujo.

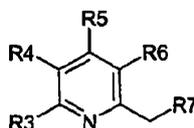


(V)

15 Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI), en la que R2 se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula (VII), en la que R3, R4, R5, R6, R7 son como se han definido anteriormente en el presente documento. Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico. Preferiblemente el disolvente es metanol. Típicamente, la reacción se calienta a reflujo.

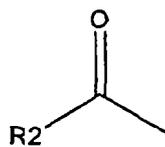


(VI)



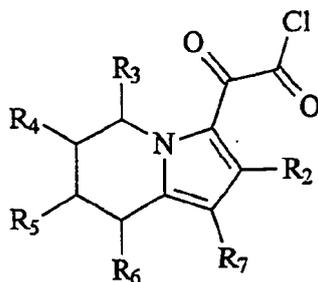
(VII)

20 Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles de fuentes comerciales convencionales o pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), que están disponibles de fuentes comerciales convencionales o pueden prepararse por analogía con técnicas conocidas, donde R2 se ha definido anteriormente en el presente documento, con un agente de bromación adecuado. Típicamente, las condiciones de bromación son ácido bromhídrico en ácido acético, seguido de tribromuro de piridinio o bromo en dioxano/éter. Típicamente, la reacción se mantiene a temperatura ambiente.



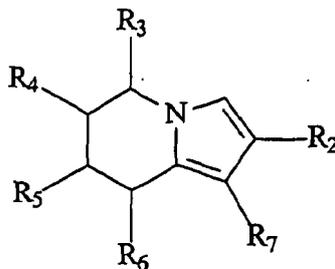
(VII)

- 5 Un método alternativo para la preparación de los compuestos de la invención incluye hacer reaccionar un compuesto Int-III, en el que R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula (III). Típicamente la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferiblemente el disolvente es diclorometano o tetrahidrofurano y la base es trietilamina o piridina. Típicamente la reacción se realiza a 0°C inicialmente mientras se añaden los reactivos y después se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.



Int III

- 10 Int-III puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de H₂, Ni Raney y MeOH para producir un compuesto Int-IIIa, seguido de la reacción de Int IIIa con cloruro de oxalilo. Típicamente la reacción con cloruro de oxalilo tiene lugar en un disolvente orgánico. Preferiblemente, el disolvente es un tetrahidrofurano, una mezcla de tetrahidrofurano/tolueno o éter dietílico. Típicamente, la reacción se realiza a 0°C inicialmente mientras se añaden los reactivos y después se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.



Int IIIa

- 15 Muchos de los materiales de partida a los que se les hace referencia en las reacciones descritas anteriormente están disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

- 20 Los compuestos de la invención tienen actividad antifúngica. Por consiguiente, pueden usarse en un método para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad fúngica, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un derivado de tetrahidroindolizínico de fórmula (I) o (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los derivados de tetrahidroindolizínico de fórmula (I) o (IA) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse en la preparación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.

- 25 Preferiblemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un hongo, por ejemplo un Ascomycete. Preferiblemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de los géneros *Absidia*; *Acremonium*; *Alternaria*; *Aspergillus*; *Bipolaris*; *Blastomyces*; *blumeria*; *Candida*; *Cladosporium*; *Coccidioides*; *Colletotrichium*; *Cryptococcus*; *Curvularia*; *Encephalitozoon*; *Epicoccum*; *Epidermophyton*; *Exophiala*; *Exserohilum*; *Fusarium*; *Histoplasma*; *Leptosphaeria*; *Microsporium*; *Mycosphaerella*; *Neurospora*, *Paecilomyces*;

Penicillium; Phytophthora; Plasmopara; Pneumocystis; Pyricularia; Pythium; Puccinia; Rhizoctonia; Rhizomucor; Scedosporium; Scopulariopsis; Trichophyton; Trichosporon; y Ustilago.

5 Preferiblemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Aspergillus* o *Candida*.

10 Preferiblemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de las especies *Absidia corymbifera; Acremonium spp; Alternaria alternata; Aspergillus flavus; Aspergillus fumigatus; Aspergillus nidulans; Aspergillus niger; Aspergillus parasiticus; Aspergillus terreus; Bipolaris spp; Blastomyces dermatitidis; Blumeria graminis; Candida albicans; Candida glabrata; Candida krusei; Candida parapsilosis; Candida tropicalis; Cladosporium cladosporoides; Cladosporium herbarium; Coccidioides immitis; Coccidioides posadasii; Curvularia lunata; Colletotrichum trifolii; Cryptococcus neoformans; Encephalitozoon cuniculi; Epicoccum nigrum; Epidermophyton floccosum; Exophiala spp; Exserohilum rostratum; Fusarium graminearum; Fusarium solani; Fusarium sporotrichoides; Histoplasma capsulatum; Leptosphaeria nodorum; Microsporium canis; Mycosphaerella graminicola; Paecilomyces lilanicus; Paecilomyces varioti; Penicillium chrysogenum; Phytophthora capsici; Phytophthora infestans; Plasmopara viticola; Pneumocystis jiroveci; Puccinia coronata; Puccinia graminis; Pyricularia oryzae; Pythium ultimum; Rhizoctonia solani; Rhizomucor spp; Rhizopus spp; Scedosporium apiospermum; Scedosporium prolificans; Scopulariopsis brevicaulis; Trichophyton mentagrophytes; Trichophyton interdigitale; Trichophyton rubrum; Trichosporon asahii; Trichosporon beigeli; y Ustilago maydis.*

20 Preferiblemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por *Aspergillus fumigatus*.

25 Los ejemplos de enfermedades fúngicas, que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención, incluyen infecciones tanto sistémicas como superficiales. Las enfermedades fúngicas incluyen enfermedades fúngicas invasivas causadas por especies de *Aspergillus* y *Candida* tales como aspergilosis o candidiasis, pero también formas locales de estas infecciones. Los compuestos de la invención son particularmente útiles contra enfermedades causadas por especies de *Aspergillus*, para las que se requiere un fármaco fungicida que tenga menor toxicidad que anfotericina. La invención también posibilita el tratamiento de infecciones dermatológicas.

30 Las enfermedades causadas por especies de *Aspergillus* incluyen enfermedades causadas por *A. fumigatus, A. flavus, A. terreus* y *A. niger*.

Las enfermedades causadas por especies de *Candida* incluyen enfermedades causadas por *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

35 Los ejemplos de infecciones sistémicas que podrían prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención incluyen: candidiasis sistémica; aspergilosis pulmonar, por ejemplo en pacientes inmunodeprimidos tales como receptores de médula ósea o pacientes con SIDA; aspergilosis sistémica; meningitis criptocócica; mucomicosis rinocerebral; blastomicosis; histoplasmosis; coccidiomicosis; paracoccidiomicosis; lobomicosis; esporotricosis; cromoblastomicosis; feohifomicosis; cigomicosis; criptococosis y esporotricosis diseminada.

40 Los ejemplos de infecciones superficiales, que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención incluyen: dermatofitosis; pie de atleta; tinea unguium (infección de las uñas); candidiasis de la piel, boca o vagina; y candidiasis mucocutánea crónica.

45 Los ejemplos de enfermedades o afecciones que están causadas por hongos o en los que los hongos empeoran una respuesta alérgica y que pueden prevenirse o tratarse usando los compuestos de la invención, incluyen asma bronco pulmonar alérgica (ABPA); asma, rinosinusitis y sinusitis.

50 La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica típicamente contiene hasta 85% en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y sin pirógenos. Cuando un compuesto de la invención puede existir como isómero óptico, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención típicamente contienen un isómero óptico sustancialmente puro.

55 Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación. Por lo tanto, pueden administrarse por vía oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones oleosas o acuosas, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o por técnicas de infusión. 60 Los compuestos también pueden administrarse como supositorios. Los compuestos pueden administrarse por inhalación en forma de un aerosol mediante un inhalador o nebulizador.

Un compuesto de la invención típicamente se formula para administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto

activo, agentes de solubilización, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas; diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato cálcico o magnésico y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; por ejemplo, almidones, gomas arábigas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; colorantes alimentarios; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, compresión, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser soluciones, jarabes, emulsiones y suspensiones. Las soluciones pueden contener agentes solubilizantes, por ejemplo ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol de povinilo. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua estéril, aceite de oliva, etiloleato, glicoles, por ejemplo, propilenglicol; agentes solubilizantes; por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para administración intravenosa o infusiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril y agentes solubilizantes, por ejemplo ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas, estériles.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se administra a un paciente. Una dosis diaria típica es hasta 50 mg por kg de peso corporal, por ejemplo de 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto específico, la edad, peso y condiciones del sujeto a tratar, el tipo y gravedad de la enfermedad y la frecuencia y vía de administración. Preferiblemente, los niveles de dosificación diarios son de 0,05 mg a 2 g, preferiblemente de 0,1 mg a 10 mg. El compuesto de la invención típicamente se administra al paciente en una cantidad no tóxica.

La presente invención también proporciona un método para controlar una enfermedad fúngica de una planta, que comprende aplicar al locus de la planta un derivado de fórmula (I) o fórmula (IA) o una sal agrícolamente aceptable de la misma.

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, aplicarse a las semillas de las plantas, al medio (por ejemplo suelo o agua) en el que las plantas crecen o al follaje de las plantas.

Los ejemplos de enfermedades fúngicas de plantas que pueden controlarse usando los compuestos de la invención incluyen enfermedades fúngicas causadas por los siguientes patógenos vegetales: *Blumeria graminis*; *Colletotrichum trifolii*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Trichophyton rubrum*; y *Ustilago maydis*.

La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal agrícolamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable. Dicha composición agrícola típicamente contiene hasta 85% en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención.

Las sales agrícolamente aceptables adecuadas incluyen sales con ácidos agrícolamente aceptables, tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las sales también pueden formarse con bases agrícolamente aceptable tales como hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas. Una sal agrícolamente aceptable preferida es la sal de clorhidrato.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse en combinación con vehículos o diluyentes inertes, como en pulverizaciones acuosas, gránulos y formulaciones en polvo de acuerdo con la práctica establecida en la técnica. Una pulverización acuosa habitualmente se prepara mezclando un polvo humectable o formulación de concentrado emulsionable de un compuesto de la invención con una cantidad relativamente grande de agua para formar una dispersión.

Los polvos humectables pueden comprender una mezcla finamente dividida, estrecha, de un compuesto de la invención, un vehículo inerte sólido y un agente tensioactivo. El vehículo inerte sólido habitualmente se selecciona de entre arcillas de actapulgita, arcillas de caolín, arcillas de montmorilonita, tierras de diatomeas, sílice finamente dividida y silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que tienen capacidad de humectar, penetrar y dispersar habitualmente están presentes en una formulación de polvo humectable en proporciones de 0,5 a 10 por ciento en peso. Entre los agentes tensioactivos habitualmente usados para este fin están las ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos y naftalenosulfonatos condensados, alquilbencenosulfonatos, alquilsulfatos y tensioactivos no iónicos tales como productos de condensación de óxido de etileno con alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables pueden comprender una solución de un compuesto de la invención en un vehículo líquido que es una mezcla de disolvente no miscible en agua y un tensioactivo, incluyen un emulsionante. Los disolventes útiles incluyen disolventes de hidrocarburo aromáticos tales como xilenos, alquilnaftalenos, destilados de petróleo, disolventes de terpeno, alcoholes de éter y disolventes de éster orgánicos. Los emulsionantes, agentes de dispersión y humectantes adecuados pueden seleccionarse de las mismas clases de productos que se emplean en la formulación de polvos humectables.

Las formulaciones fungicidas contienen de forma deseable de 0,1 por ciento a 95 en peso del compuesto de la invención y de 0,1 a 75 por ciento de un vehículo inerte o tensioactivo. La aplicación directa a semillas vegetales antes de plantarse puede conseguirse en algunos casos mezclando un compuesto sólido en polvo de la invención o una formulación en polvo con semillas para obtener un recubrimiento sustancialmente uniforme que es muy fino y representa solamente del uno al dos por ciento en peso o menos, basándose en el peso de la semilla. En algunos casos, sin embargo, se emplea convenientemente un disolvente no fitotóxico tal como metanol como un vehículo para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención sobre la superficie de la semilla.

Cuando se va a aplicar un compuesto de la invención al suelo, como para protección pre-emergente, las formulaciones granulares o polvos son en ocasiones más convenientes que las pulverizaciones. Una formulación granular típica comprende un compuesto de la invención dispersado en un vehículo inerte tal como arcilla molida gruesa o arcilla que se ha convertido en gránulos por tratamiento de un lecho rodante del material en polvo con una pequeña cantidad de líquido en un tambor de granulación. En el proceso habitual para preparar formulaciones granulares, una solución del compuesto activo se pulveriza sobre los gránulos mientras se están agitando en un aparato de mezcla adecuado, después de lo cual los gránulos se secan con una corriente de aire durante agitación continuada. Las formulaciones de polvo emplean habitualmente esencialmente los mismos diluyentes inertes que los polvos humectables y gránulos, pero se mezclan bien en forma de polvo y no contienen habitualmente emulsionantes. Los polvos pueden contener algunos agentes tensioactivos para facilitar distribución uniforme del principio activo en la formulación y para mejorar la uniformidad y adhesión del recubrimiento de polvo sobre las semillas y plantas. La dispersión coloidal de formulaciones de polvo en el aire habitualmente se evita por incorporación de una cantidad menor de un material oleoso o ceroso en la formulación para causar aglomeración de partículas de tamaño coloidal. De este modo el polvo puede aplicarse a semillas o plantas sin generación de un aerosol contaminante del aire.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. A este respecto, es importante entender que los ensayos particulares usados en la sección de ejemplos se diseñan solamente para proporcionar una indicación de actividad antifúngica. Existen muchos ensayos disponibles para determinar dicha actividad y un resultado negativo en un ensayo particular cualquiera por lo tanto no es determinante.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1: Clorhidrato del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

a) Preparación de éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

Se añadió isonipecotato de etilo (3,0 g, 19,1 mmol) a una mezcla de ácido fórmico al 90% (10 ml) y formaldehído acuoso al 30% (10 ml, 100 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite que se disolvió en diclorometano. Se añadió bicarbonato sódico sólido (1 g), la mezcla se agitó durante 1 h y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (2,0 g, 61%) en forma de un líquido, que se usó como tal en la siguiente etapa.

b) Preparación de éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

Una solución de éster etílico del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (2,0 g, 11,7 mmol) en ácido clorhídrico conc. (20 ml) se calentó a 100°C y se mantuvo durante 6 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad al vacío para dar un sólido que se lavó con acetoneitrilo-éter dietílico (1:1) y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato del ácido 1-

metilpiperidin-4-carboxílico (1,0 g, 48%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo de Referencia 2: Éster dietílico del ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico

5 Se añadió gota a gota una solución de malonato de dietilo (15,2 ml, 99,8 mmol) en etanol (10 ml) a una solución de etóxido sódico en etanol [recién preparado a partir de sodio (2,3 g, 100 mmol) y etanol (30 ml)] a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota bis(2-cloroetil)éter (12 ml, 102 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, se enfrió a 10°C antes de añadir otra porción de etóxido sódico en etanol recién preparado [preparado a partir de sodio (2,3 g, 100 mmol) y etanol (30 ml)]. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h, después se enfrió, se filtró para retirar el cloruro sódico precipitado y después el filtrado se concentró a sequedad. Al residuo se le añadió agua que después se extrajo con éter (3 x 25 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a presión reducida produjo éster dietílico del ácido tetrahidropiran-4,4-dicarboxílico (10,1 g, 44%) en forma de un aceite móvil.

Ejemplo de Referencia 3: Ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico

20 Se añadió una solución 6 M de hidróxido potásico (10 ml, 60 mmol) a una solución enfriada con hielo de éster dietílico del ácido tetrahidropiran-4,4-dicarboxílico (5 g, 21,7 mmol) en etanol (40 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Los volátiles se evaporaron, el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico conc. La mezcla se dejó en reposo durante una noche y después se extrajo con éter (3 x 25 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico (2,3 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 4: Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

25 Se calentó ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico (2,3 g, 13,2 mmol) se calentó a 178-180°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con pentano para proporcionar ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,1 g, 64%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 5: 2-Bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona

35 Se añadió cloruro de tionilo (2 ml, 27 mmol) a ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,1 g, 8,4 mmol) a 10°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó cloruro de tionilo en exceso y el residuo se co-distiló con tolueno para retirar las trazas de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo seco (3 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió diazometano trimetilsililo (12,6 ml, 25,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se enfrió a -10°C y se añadió una solución de HBr al 15% en ácido acético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con éter (3 x 20 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2-bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (620 mg, 35%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 6:

45 El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 5 (2-bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona), aislándose el producto por filtración y lavándose con éter después del tratamiento con HBr.

Ejemplo de Referencia	Compuesto
6	2-Bromo-1-(1-metil-piperidin-4-il)-etanona (sal HBr)

Ejemplo de Referencia 7: Éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonilmalónico

55 Se calentó a reflujo ácido ciclopentanocarboxílico (10 g, 88 mmol) con cloruro de tionilo (13 ml, 176 mmol). Después de 2 h, se destiló el cloruro de tionilo en exceso a presión reducida y el cloruro de ácido (9,8 g) se recogió en forma de un líquido.

60 En otro recipiente, se suspendió hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite, 4,28 g, 89 mmol) en THF (100 ml) y se añadió gota a gota malonato de dietilo (11,9 g, 74,2 mmol) a 0°C. El cloruro de ácido que se había preparado previamente (9,8 g, 74 mmol) se añadió gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una

solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonil malónico (19,2 g, 85%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 8: 1-ciclopentil-etanona

Se calentó éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonil malónico (19,0 g, 74,2 mmol) con ácido clorhídrico concentrado a 90°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico, lavándose después la capa orgánica con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1-ciclopentil-etanona en forma de un líquido (3,1 g, 37%).

Ejemplo de Referencia 9: 2-bromo-1-(1-bromo-ciclopentil)-etanona

Se añadió gota a gota bromo (1,1 ml, 21,4 mmol) a 0°C a una solución de 1-ciclopentil-etanona (2,4 g, 21,4 mmol) en 1:1 de éter/éter de petróleo (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 20°C, se agitó durante 1 hora, después se inactivó con agua fría y se extrajo con éter dietílico (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(1-bromo-ciclopentil)-etanona (3,7 g, 64%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 10: Bromuro de 1-(2-ciclopent-1-enil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio

Se calentaron a reflujo 2-bromo-1-(1-bromo-ciclopentil)-etanona (3,7 g, 13,7 mmol) y α -picolina (1,02 g, 11,0 mmol) en acetona durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró al vacío. La masa en bruto se lavó con acetato de etilo al 30%/éter de petróleo y éter dietílico. Se obtuvo sal bromuro de 1-(2-ciclopent-1-enil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,65 g, 94%) en forma de un material semisólido y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 11: bromuro de 1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio

Una solución de sal bromuro de 1-(2-ciclopent-1-enil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,65 g, 12,9 mmol) en metanol (25 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C (180 mg). Después de que se completara la reacción el catalizador se retiró por filtración, se lavó con metanol y la concentración del producto dio sal bromuro de 1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,4 g, 93%).

Ejemplo de Referencia 12: Bromuro de 2-metil-1-[2-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-piridinio

Una mezcla de 2-bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (0,6 g, 2,89 mmol) y 2-picolina (0,4 ml, 4,3 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo y se mantuvo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar un residuo que se lavó con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar bromuro de 2-metil-1-[2-oxo-2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-piridinio (0,75 g, 86%) en forma de un semisólido.

Ejemplo de Referencia 13:

El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 12 (bromuro de 2-metil-1-[2-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-piridinio).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
13	bromuro de 2-metil-1-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil]-piridinio

Ejemplo de Referencia 14: 2-ciclopentil-indolizina

Se calentó a reflujo sal bromuro de 1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,4 g, 12,0 mmol) en una solución saturada de bicarbonato sódico durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando una malla 100-200 de gel de sílice y acetato de etilo al 1%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-ciclopentil-indolizina (0,91 g, 41%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 15 y 16:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 14 (2-ciclopentil-indolizina).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
15	2-(Tetrahydro-piran-4-il)-indolizina
16	2-(1-Metil-piperidin-4-il)-indolizina

Ejemplo de Referencia 17: 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina

5 Se suspendió níquel Raney (6 g) en etanol (100 ml) y se añadió una solución de 2-fenilindolizina (48 g, 0,24 mol) en etanol (1 l). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 0,36-0,41 MPa (50-60 psi) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y después el disolvente se evaporó al vacío para producir 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina (32 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco.

10 **Ejemplo de Referencia 18: 2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina**

Se disolvió 2-ciclopentil-indolizina (0,25 g, 1,35 mmol) en metanol (5 ml) y se hidrogenó sobre níquel Raney (50 mg) en una presión de globo a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con metanol. La concentración del filtrado proporcionó 2-ciclopentil-5, 6, 7, 8-tetrahidroindolizina (0,24 g, 94%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 19 y 20:

20 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 17 (2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina) y 18 (2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
19	2-(Tetrahydro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina
20	2-(1-Metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina

Ejemplo de Referencia 21: Cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo

25 Se añadió cloruro de oxalilo (17,2 ml, 0,19 mol) a una solución enfriada con hielo de 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina (32 g, 0,16 mol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y THF (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min. y después se concentró al vacío. El residuo se trituró con petróleo (5 x 300 ml) para proporcionar cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo (42 g, 89%) en forma de un sólido de color amarillo oscuro.

30

Ejemplo de Referencia 22: Cloruro de (2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-oxo-acetilo

35 Se disolvió 2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizina (0,24 g, 1,27 mmol) en THF (1 ml) y tolueno (1,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,52 mmol), la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración al vacío proporcionó cloruro de (2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-oxo-acetilo (0,31 g, 88%) en forma de un semisólido.

Ejemplos de Referencia 23 y 24:

40 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 21 (cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo) y Ejemplo de Referencia 22 (cloruro de (2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-oxo-acetilo).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
23	Cloruro de oxo-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-acetilo
24	Cloruro de [2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-oxo-acetilo

45

Ejemplo de Referencia 25: 4-cloro-2-metoximetil-1-nitro-benceno

Se añadió hidróxido sódico (1,88 g, 44,0 mmol) en agua (15 ml) a una solución de (5-cloro-2-nitro-fenil)-metanol (1,1 g, 5,88 mmol) en diclorometano (15 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadieron sulfato de dimetilo (1,12 ml, 11,8 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (100 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 2% en éter de petróleo como eluyente proporcionó 4-cloro-2-metoximetil-1-nitro-benceno (850 mg, 72%) en forma de un líquido amarillo pálido.

Ejemplo de Referencia 26:

El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 25 (4-cloro-2-metoximetil-1-nitro-benceno).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
26	1-Cloro-2-metoximetil-4-nitro-benceno

Ejemplo de Referencia 27: 2-cloro-5-nitro-fenol

Una solución saturada de nitrito sódico (1,8 g, 26,0 mmol) en agua (12 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 2-amino-5-nitro-fenol (2,0 g, 13,0 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a 0°C y se agitó durante 30 min. En otro matraz, se calentaron cloruro de cobre (I) (5,15 g, 52,0 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a entre 60 y 70°C y la solución de sal diazonio se añadió gota a gota a esta durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 15 min. Después se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-cloro-5-nitro-fenol (2,08 g, 92%) en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 28: 2-Benciloxi-1-cloro-4-nitro-benceno

Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,6 ml, 5,04 mmol) a una mezcla de 2-cloro-5-nitro-fenol (800 mg, 4,61 mmol) y carbonato potásico (1,27 g, 9,22 mmol) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 2 h. Las sales inorgánicas se retiraron por filtración y se lavaron con acetona (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío, después el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir 2-benciloxi-1-cloro-4-nitro-benceno (1,20 g, 99%) en forma de un sólido de color crema.

Ejemplo de Referencia 29: 1-(4-nitro-fenil)-piperazina

Una solución de 1-cloro-4-nitro-benceno (15 g, 94,5 mmol) en 1-butanol (75 ml) se añadió durante 20-30 minutos a una solución de piperazina anhidra (24,4 g, 284 mmol) en 1-butanol (75 ml) calentada a reflujo y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido, al que se le añadió ácido clorhídrico 2 N (400 ml). La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, se enfrió por debajo de 10°C y se basificó con una solución fría de hidróxido sódico al 40% a pH 10, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron 1-(4-nitro-fenil)-piperazina (13,7 g, 70%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 30: 1-(4-Nitro-fenil)-[1,4]diazepan

Una solución de homopiperazina (11,4 g, 114 mmol) en 1-butanol (40 ml) se añadió a una solución calentada a reflujo de 1-cloro-4-nitro-benceno (6,0 g, 38 mmol) en 1-butanol (40 ml) durante 15 minutos. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N. La capa acuosa se basificó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 1-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepán (3,5 g, 42%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 31: Ácido 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propiónico

Se añadieron metil-(4-nitro-fenil)-amina (3,0 g, 19,7 mmol) y ácido acrílico (4,06 ml, 59,2 mmol) a 0°C a una solución de ácido sulfúrico concentrado (2,15 ml, 39,5 mmol) en agua (28 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar un producto en bruto que se purificó lavando con éter dietílico y pentano, proporcionando ácido 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propiónico (4,0 g, 91%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 32: *N*-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionamida

a) Preparación de cloruro de 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionilo

Se enfrió ácido 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propiónico (1,2 g, 5,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C y se añadió cloruro de tionilo (1,55 ml, 21,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó para dar el compuesto en bruto que se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar las trazas de cloruro de tionilo, proporcionando cloruro de 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionilo (1,15 g, 88%) en forma de un sólido de color amarillo.

b) Preparación de *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-3-[metil-(4-nitrofenil)-amino]-propionamida

Una solución de cloruro de 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionilo (550 mg, 4,04 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C, se añadió trietilamina (1,12 ml, 8,08 mmol) seguido, después de 5 min, de (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metilamina (1,14 g, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min y después se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionamida (600 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 33: *N*-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-*N'*-(4-amino-fenil)-propano-1,3-diamina

Se añadió un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0,72 ml, 7,02 mmol) a una solución de *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionamida (600 mg, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. Después el residuo se inactivó en hielo agua, se extrajo con acetato de etilo, después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente, proporcionó *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-*N'*-(4-nitro-fenil)-propano-1,3-diamina (350 mg, 61%) en forma de un semisólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 34: *N1*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina**

Una mezcla de 1-cloro-4-nitro-benceno (10 g, 64 mmol) y etano-1,2-diamina (38 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. El exceso de etano-1,2-diamina se evaporó a presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar *N**1*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (10,8 g, cuantitativo).

Ejemplo de Referencia 35: *N*-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-*N'*-(4-nitrofenil)-etano-1,2-diamina

A una solución de 4,6-dimetil-piridin-2-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (preparado de acuerdo con J. Org. Chem., 63, 10048-51, 1998), usando piridina como base (0,6 g, 2,35 mmol) en diglima (2 ml) se le añadió AH*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (0,51 g, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 165°C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N'*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (0,38 g, 55%) en forma de un sólido de color crema.

Ejemplo de Referencia 36: *N*-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-*N'*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina

Una solución de *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N'*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (0,3 g, 1,05 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones hidruro sódico (50% en aceite mineral; 0,16 g, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a t.a. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,27 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15%/éter de petróleo como eluyente para

proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N,N*-dimetil-*N*-(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina (0,12 g, 38%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 37:1-(2-Bromo-etoxi)-4-nitro-benceno

Una mezcla de *p*-nitro-fenol (6,0 g, 43,1 mmol), carbonato potásico (14,9 g, 108 mmol) y 1,2-dibromoetano (24,3 g, 129 mmol) en butanona (80 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió, las sales inorgánicas se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar un líquido viscoso de color pardo, que se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-(2-bromo-etoxi)-4-nitro-benceno (7,5 g, 70%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de Referencia 38: 2,4-Dimetil-6-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina

Una mezcla de 2-hidroxi-4,6-dimetil piridina (1,7 g, 13,8 mmol), carbonato potásico (3,82 g, 27,6 mmol) y 1-(2-bromo-etoxi)-4-nitro-benceno (4,0 g, 16,6 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 120°C y se mantuvo durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 4%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2,4-dimetil-6-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina en forma de un sólido de color amarillo (530 mg, 11%).

Ejemplo de Referencia 39:

El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 38 (2,4-Dimetil-6-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
39	2,6-Dimetil-4-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina

Ejemplo de Referencia 40: 1-(2-metil-alil)-4-(4-nitrofenil)-piperazina

A una solución de 1-(4-nitrofenil)-piperazina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 29; 13 g, 63 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron sucesivamente 3-cloro-2-metil-propeno (6,82 g, 75,4 mmol) y trietilamina (17,6 ml, 126 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y después se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionó 1-(2-metil-alil)-4-(4-nitrofenil)-piperazina (13,2 g, 79%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 41: 2,2-Dimetil-1-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

A una solución enfriada con hielo de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 29; 5 g, 24 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió cloruro de pivalóilo (4,36 g, 36,2 mmol) y trietilamina (8,73 ml, 60 mmol) a 0-5°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad para proporcionar 2,2-dimetil-1-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (6 g, 85,7%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 42: 1-(2,2-Dimetil-propil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Una solución de 2,2-dimetil-1-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (8,0 g, 27,5 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (16 ml, 166 mmol) en THF (100 ml) durante 30 minutos y se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se concentró para retirar los disolventes orgánicos a presión reducida (<45°C). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), después los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad para proporcionar 1-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (6 g, 79%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 43: 1-(4-Nitro-fenil)-piperidin-4-ona

Se añadió clorhidrato de piperidin-4-ona a una solución metanólica de metóxido sódico (preparada a partir de metanol anhidro (50 ml) y metal sódico (0,85 g, 37 mmol)), se calentó a reflujo durante 2 h y después se concentró a

sequedad al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (100 ml), después se añadieron carbonato potásico (10,22 g, 74 mmol) y 1-fluoro-4-nitro-benceno (3,92 ml, 37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, lavándose el residuo con agua y después éter dietílico al 50%/éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (3,01 g, 37%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 44: 1-(4-Amino-fenil)-piperidin-4-ona

Una solución de 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (2,8 g, 12,7 mmol) en una mezcla 1:4 de dioxano:metanol (100 ml) se hidrogenó sobre níquel Raney (1 g) a presión de globo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (2 x 10 ml) y se secó para proporcionar 1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ona (1,34 g, 55%).

Ejemplo de Referencia 45: 1-Fenil-piperidin-4-ona

Una solución de 1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ona (1,34 g, 7,05 mmol) en ácido clorhídrico al 50% (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió una solución de nitrito sódico (1,46 g) en agua (5 ml) y se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se le añadió ácido hipofosfórico frío al 30-32% (10 ml), calentándose después la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 17% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-fenil-piperidin-4-ona (0,18 g, 15%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 46: 1-Fenil-piperidin-4-ona oxima

Una mezcla de 1-fenil-piperidin-4-ona (180 mg, 1,03 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (142 mg, 2,06 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 1-fenil-piperidin-4-ona oxima (0,18 g, 92%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 47: 1-Fenil-piperidin-4-ilamina

Una solución de 1-fenil-piperidin-4-ona oxima (0,18 g, 0,95 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó sobre níquel Raney (0,15 g) a una presión de globo a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo semisólido se trató con *n*-pentano (2 x 5 ml) y se secó para proporcionar 1-fenil-piperidin-4-ilamina (0,13 g, 78%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 48: 2-cloro-4,6-dimetilpiridina

Se disolvió 2-amino-4,6-dimetil-piridina (4 g, 32,7 mmol) en ácido clorhídrico conc. (50 ml) y se enfrió a 0°C. Una solución de nitrito sódico (3,39 g, 49,1 mmol) en agua (20 ml) se añadió gota a gota, seguido de una solución de cloruro sódico (3,8 g, 65 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min., después se basificó con solución al 20% de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 5%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-cloro-4,6-dimetil-piridina (1 g, 22%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 49 y 50:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 48 (2-cloro-4,6-dimetilpiridina).

Ejemplo de Referencia	Compuesto
49	2-Cloro-6-etil-piridina
50	2-Cloro-4-etil-piridina

Ejemplo de Referencia 51: 1-Óxido de 2-cloro-4-metil-piridina

Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico al 40% (13,5 g, 31,4 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 2-cloro-4-metil-piridina (2,0 g, 1,5 mmol) en cloroformo (20 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h. Después de dejar

enfriar, la mezcla se lavó con agua seguido de solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica separada se lavó además con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente para proporcionar 2-cloro-4-metil-piridina 1-óxido (1,0 g, 45%) en forma de un líquido oleoso de color pardo intenso.

Ejemplo de Referencia 52: 2,6-Dicloro-4-metil-piridina

Una mezcla de 1-óxido de 2-cloro-4-metil-piridina (1,0 g, 7,0 mmol) y oxiclورو de fósforo (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con hielo-agua seguido de solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó de nuevo con solución de agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2,6-dicloro-4-metil-piridina (491 mg, 43%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 53: 2-Cloro-6-metoxi-4-metil-piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-metil-piridina (250 mg, 1,5 mmol) en metanol (2 ml) se añadió a una solución de metóxido sódico (preparada a partir de sodio (71 mg, 3,0 mmol) y metanol anhidro (20 ml)) y se calentó a reflujo durante 48 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 2-cloro-6-metoxi-4-metil-piridina (150 mg, 61%) en forma de un líquido oleoso de color naranja pálido.

Ejemplo de Referencia 54: 4-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-morfolina

a) Preparación de 5-bromometil-2-cloro-piridina

Se añadieron sucesivamente *N*-bromosuccinimida (6,1 g, 3,44 mmol) y peróxido de benzoilo (218 mg, 0,09 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metil-piridina (4,0 g, 3,13 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) y se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La solución resultante de 5-bromometil-2-cloro-piridina se usó como tal para la siguiente etapa.

b) Preparación de 4-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-morfolina

Se añadió morfolina (7,0 g, 8,8 mmol) a la solución de 5-bromometil-2-cloro-piridina en tetracloruro de carbono (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 60-120) y acetato de etilo como eluyente proporcionó 4-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-morfolina (1,2 g, 21%) en forma de un líquido oleoso de color pardo.

Ejemplo de Referencia 55: 1-Óxido de 2-bromo-6-metil-piridina

Se añadió peróxido de hidrógeno (30%, 1,76 ml, 17,4 mmol) a una solución de 2-bromo-6-metil-piridina (1,0 g, 5,80 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentó durante 24 h a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron vigorosamente con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La concentración al vacío proporcionó 1-óxido de 2-bromo-6-metil-piridina (820 mg, 75%) en forma de un líquido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 56: 1-Óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitro-piridina

Se añadió ácido nítrico concentrado (4 ml) a ácido sulfúrico frío concentrado (7 ml). A ésta se le añadió 1-óxido de 2-bromo-6-metil-piridina (820 mg, 4,36 mmol) y después se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (100 ml) y se basificó a pH 8 con solución de bicarbonato sódico. Ésta se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar un residuo que se purificó lavando con pentano (50 ml) para proporcionar 1-óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitro-piridina (0,41 g, 40%) en forma de un sólido de flujo libre de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 57: 1-Óxido de 2-bromo-4-metoxi-6-metil-piridina

Se añadió metóxido sódico (94 mg, 1,74 mmol) a una solución de 1-óxido de 2-bromo-6-metil-4-nitro-piridina (408 mg, 1,74 mmol) en metanol seco (20 ml) a 0°C, después se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo durante

una noche. Los volátiles se evaporaron al vacío y el residuo se extrajo con cloroformo (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 3% en cloroformo como eluyente para proporcionar 1-óxido de 2-bromo-4-metoxi-6-metil-piridina (0,32 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 58: 1-(4-Metoxi-6-metil-1-oxi-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Una mezcla de 1-óxido de 2-bromo-4-metoxi-6-metil-piridina (320 mg, 1,46 mmol), 1-(4-nitro-fenil)-piperazina (302 mg, 1,46 mmol) y carbonato potásico (403 mg, 2,92 mmol) en diglima (5 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y después el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se lavó sucesivamente con pentano (2 x 10 ml), diclorometano (10 ml) y éter (2 x 10 ml) para proporcionar 1-(4-metoxi-6-metil-1-oxi-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (350 mg, 70%) en forma de un sólido de flujo libre de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 59: 1-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (0,27 ml, 3,05 mmol) a una solución de 1-(4-metoxi-6-metil-1-oxi-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (350 mg, 1,02 mmol) en cloroformo seco (20 ml) y calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se inactivó lentamente en solución saturada de carbonato sódico a 0°C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (166 mg, 50%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 60: 1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepan

Una solución de 1-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepán (1,5 g, 6,78 mmol) en tolueno seco (30 ml) se purgó con gas argón durante 1 hora, después se añadieron 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (0,960 g, 6,78 mmol) y carbonato de cesio (13,3 g, 40,7 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas argón durante 1 hora.

Mientras tanto, una suspensión de acetato de paladio (II) (60 mg, 0,27 mmol) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (53 mg, 0,13 mmol) en THF seco (2 ml) se purgó con gas argón durante 1 hora y después se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas y después se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (malla 60-120), eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo, para proporcionar 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepán (940 mg, 43%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplos de Referencia 61 a 65:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 60 (1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepán).

Ejemplo de Referencia	Materiales de partida	Compuesto
61	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-metoxi-4-metil-piridina.	1-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
62	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-etil-piridina	1-(6-Etil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
63	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-5-metil-piridina	1-(5-Metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
64	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-4-etil-piridina	1-(4-Etil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
65	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 4-(6-cloro-piridin-3-ilinil)-morfolina	4-{6-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il-metil}-morfolina

Ejemplo de Referencia 66: 1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazina

Una solución de 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (30 g, 0,212 mol) en diglima (100 ml) se añadió durante 25-30 min. a una solución calentada a reflujo de piperazina anhidra (147 g, 1,70 mol) en diglima (150 ml). El calentamiento se continuó durante 18 h (de este modo el análisis por TLC mostró ausencia de 2-cloro-4,6-dimetilpiridina), después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 l). Se añadió cloruro sódico (50 g) y la solución se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3); los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío (hasta 110°C y ~15 mmHg; para retirar el máximo de diglima) para proporcionar 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (42 g, 103,3%, el espectro G.C. mostró el 86,4% de producto, 10,7% de diglima y 2,1% de dímero.)

Ejemplo de Referencia 67: 4',6'-Dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona

Se añadió carbonato de cesio (48,05 g, 141,3 mmol) a una solución de clorhidrato de piperidin-4-ona (7,6 g, 56,5 mmol) en tolueno (20 ml) y se agitó durante 15-20 min en atmósfera de argón. Una solución de 2-cloro-4,6-dimetilpiridina (4,0 g, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota seguido sucesivamente por acetato de paladio (63 mg, 0,28 mmol) y (±)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) (BINAP) (0,174 g, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a 0°C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para proporcionar 4',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona (450 mg, 8%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 68:

El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 67 (4',6'-Dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona).

Ejemplo de referencia	Materiales de partida	Compuesto
68	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazina y 4-cloro-2-metoximetil-1-nitro-benceno	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina

Ejemplo de Referencia 69: 1-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

A una solución agitada de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (42 g, equivalente a 36 g después de corregir por la pureza, 0,188 mol) en diglima (150 ml) se le añadió carbonato potásico (52,3 g, 0,376 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una solución de 1-cloro-4-nitro-benceno (44 g, 0,282 mol) en diglima (100 ml) se añadió y el conjunto se calentó a reflujo durante 16 h. Otra porción de 1-cloro-4-nitro-benceno (15,8 g, 0,1 mol) en diglima (50 ml) se añadió y el calentamiento a reflujo continuó durante 18 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar sales, que se lavaron con acetato de etilo (100 ml x 2). El filtrado se concentró para retirar acetato de etilo y la mayoría de diglima se retiró por destilación a alto vacío (~7 mmHg) para dar un sólido, que se disolvió en DCM (700 ml). Se añadió HCl 6 N (500 ml) y el sólido que precipitó se retiró por filtración. La fase orgánica del filtrado se separó y se trató de nuevo con HCl 6 N (2 x 500 ml). Cada vez, el sólido precipitado resultante se retiró por filtración; después de tres tratamientos la capa de DCM no contuvo más producto.

El sólido (42 g) se recogió en agua (500 ml), se basificó a pH ~9 con hidróxido de amonio y se extrajo con DCM (3 x 250 ml), se lavó con solución de salmuera (2 x 150 ml), se secó y se evaporó a sequedad para producir el producto (primer cultivo, 27 g, 46%).

Las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (300 ml), se basificaron con solución de hidróxido de amonio a pH ~9 y se extrajeron con DCM (250 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de salmuera (2 x 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad para proporcionar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice (malla 60-120), usando acetato de etilo al 11% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar un segundo cultivo (5,5 g, 9%). Rendimiento: 32,5 g (55%) de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitrofenil)-piperazina

Ejemplos de Referencia 70 a 74:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 69 (1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina), haciendo reaccionar 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina con el cloruro de arilo adecuado.

Ejemplo de Referencia	Compuesto
70	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina
71	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(2-metoximetil-4-nitro-fenil)-piperazina
72	{2-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenil}-metanol
73	1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina
74	5-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-nitro-fenilamina

Ejemplo de Referencia 75: 1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina

5 Se recogieron carbonato de cesio (10,19 g, 31,38 mmol), 1-cloro-2-metil-4-nitro-benceno (0,98 g, 5,75 mmol) y 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (1,0 g, 5,23 mmol) en tolueno (35 ml) y se desgasificó con argón durante 15 min. Una suspensión de 2-diciclofosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo (0,2 g, 0,52 mmol) y acetato de paladio (0,116 g, 0,52 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió, la mezcla se desgasificó durante 10 min más y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico 2 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 0-12% en éter de petróleo como eluyente dio 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (0,463 g, 27%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 76:

15 El compuesto expuesto a continuación se preparó de manera análoga a la Ejemplo de Referencia 75 (1-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina) por reacción de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina con el cloruro de arilo adecuado.

Ejemplo de referencia	Compuesto
76	1-(2-Benciloxi-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina

Ejemplo de Referencia 77: 2-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenol

25 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 1-(2-benciloxi-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (720 mg, 1,72 mmol) a entre 0 y 5°C seguido de ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió entre 0 y 5°C y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se añadió cloroformo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 30 ml) y después salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo. La trituration con éter de petróleo proporcionó 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenol (510 mg, 90%) en forma de un sólido de color parduzco-amarillo.

Ejemplo de Referencia 78: 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenil éster del ácido acético

35 Se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,17 mmol) a una solución de 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenol (500 mg, 1,52 mmol) en diclorometano seco (20 ml) seguido de la adición gota a gota de cloruro de acetilo (0,2 ml, 2,80 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió agua y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 30 ml) después salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con diclorometano al 5% en éter de petróleo (2 x 20 ml) para proporcionar 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenil éster del ácido acético (365 mg, 65%) en forma de un sólido de color parduzco-amarillo.

Ejemplo de Referencia 79: 4-(3-{2-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-benciloxi}-propil)-morfolina

45 Se añadieron sucesivamente hidróxido sódico acuoso (50% en p/p, 10 g, 125 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,20 g) a una solución de {2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenil}-metanol (0,50 g, 1,46 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 45 min, después se

añadió 4-(3-cloro-propil)-morfolina (0,50 g, 3,00 mmol) y el reflujo continuó durante 28 h. La mezcla de reacción se enfrió y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa eluyendo con metanol al 2% en cloroformo para proporcionar 4-(3-{2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-benciloxi}-propil)-morfolina (550 mg, 80%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 80 y 81:

10 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 79:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
80	(2-{2-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-benciloxi} -etil)-dimetil-amina
81	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-[4-nitro-2-(3-piperazin-1-il-propoximetil)-fenil]-4-metil-piperazina

Ejemplo de Referencia 82: 1-(3-Cloro-4-nitro-fenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina

15 Se enfrió ácido clorhídrico acuoso al 50% (30 ml) a -20°C, se añadió 5-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-nitro-fenilamina (1,4 g, 4,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Una solución de nitrito sódico (350 mg, 5,14 mmol) en agua (8 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Esta solución se añadió gota a gota a una solución enfriada de cloruro de cobre (I) (635 mg, 6,42 mmol) en ácido clorhídrico al 50% (20 ml) durante un periodo de 20 min y se agitó durante 10 min más antes de basificar con solución saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 8% en éter de petróleo como eluyente proporcionó 1-(3-cloro-4-nitrofenil)-4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (800 mg, 54%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 83: 2-Bromometil-1-metoxi-3-nitro-benceno

30 Se añadió *N*-bromosuccinimida (590 mg, 3,30 mmol) a una solución de 1-metoxi-2-metil-3-nitro-benceno (500 mg, 3,0 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) seguido de una cantidad catalítica de peróxido de dibenzoilo (25 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre el sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-bromometil-1-metoxi-3-nitro-benceno (640 mg, 86%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 84: (2-Metoxi-6-nitro-fenil)-acetonitrilo

35 Se añadió cianuro sódico (165 mg, 3,36 mmol) a una solución de 2-bromometil-1-metoxi-3-nitro-benceno (680 mg, 2,56 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando 8% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (2-metoxi-6-nitro-fenil)-acetonitrilo (300 mg, 61%).

Ejemplo de Referencia 85: (2-metoxi-6-nitro-fenil)-acético éster etílico del ácido

45 Se añadió lentamente ácido sulfúrico (1 ml) a una solución de (2-metoxi-6-nitrofenil)-acetonitrilo (200 mg, 1,04 mmol) en etanol al 95% (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se interrumpió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter dietílico (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar éster etílico del ácido (2-metoxi-6-nitrofenil)-acético (180 mg, 72%).

Ejemplo de Referencia 86: 2-(2-Metoxi-6-nitro-fenil)-etanol

55 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20% en peso en tolueno; 2,38 g, 16,8 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (2-metoxi-6-nitro-fenil)-acético (1,0 g, 4,18 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a -5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se vertió en una solución 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml), después la fase orgánica separada se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml), se secó

sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)-etanol (780 mg, 94%).

Ejemplo de Referencia 87: 4-Nitro-2,3-dihidro-benzofurano

Se disolvió 2-(2-metoxi-6-nitro-fenil)-etanol (700 mg, 3,55 mmol) en ácido polifosfórico (3 ml) y se calentó a 120°C durante 1 h. Después de enfriar a t.a. se añadió hielo-agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 4-nitro-2,3-dihidro-benzofurano (400 mg, 68%).

Ejemplo de Referencia 88: 4-(4-amino-fenil)-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ol

Se añadió gota a gota n-butil litio (1 ml, 1,6 M en hexano, 1,6 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-fenil)-1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano (0,7 g, 2,20 mmol) en éter dietílico seco (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se enfrió en un baño de hielo. Una solución de 4',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipiridinil-4-ona (0,3 g, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió y la mezcla resultante calentó a 50°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, después se enfrió a 0°C y se inactivó en una solución de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto en bruto, al que se le añadió HCl 2 N y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH 10 con hidróxido sódico diluido y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un aceite viscoso de color rojo que se purificó lavándolo con pentano (5 x 10 ml) para proporcionar 4-(4-amino-fenil)-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-ol (0,25 g, 57%).

Ejemplo de Referencia 89: 4-[4-(2-Metil-alil)-piperazin-1-il]-fenilamina

Se añadió en porciones cloruro de estaño (II) dihidrato (67,0 g, 297 mmol) a una solución de 1-(2-metil-alil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 40, 13 g, 50 mmol) en acetato de etilo (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua, se basificó con solución al 10% de hidróxido sódico a pH ~10 y después se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración al vacío dio una masa gomosa que se lavó repetidamente pequeños volúmenes de 1:3 de éter/hexano para proporcionar un sólido. Éste se suspendió con hexano, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar 1-(2-metil-alil)-4-(4-amino-fenil)-piperazina (8,5 g, 74%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo de Referencia 90: 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina

A una solución de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-[1,4]diazepán (940 mg, 2,88 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se le añadió cloruro estannoso (3,90 g, 17,3 mmol) y etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con trietilamina y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina (850 mg, 99%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplos de Referencia 91 y 92:

Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 89 (1-(2-metil-alil)-4-(4-amino-fenil)-piperazina) y Ejemplo de Referencia 90 (4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina):

Ejemplo de Referencia	Compuesto
91	4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenilamina
92	2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina

Ejemplo de Referencia 93: 4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenilamina

Se hidrogenó 1-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (4 g, 14,4 mmol) sobre níquel Raney (500 mg) en metanol (150 ml) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de

Celite y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenilamina (3 g, 84%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 94: 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilo amina

5 Una suspensión de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (27 g, 86,5 mmol) en metanol (1 l) se hidrogenó sobre níquel Raney (8 g) a 0,48-0,52 MPa (70-75 psi) y temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr hasta que no se observó más material de partida por TLC. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilo amina (22,2 g, 91%) en forma de un sólido que no necesitó purificación adicional y se usó como tal en la siguiente etapa.

Ejemplos de Referencia 95 a 113:

15 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 93 (4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenilo amina) y Ejemplo de Referencia 94 (4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilo amina):

Ejemplo de Referencia	Compuesto
95	<i>N</i> -{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}- <i>N</i> -metil-benceno-1,4-diamina
96	4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
97	4-[4-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
98	4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-iloxi)-etoxi]-fenilamina
99	4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
100	4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
101	4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
102	4-[4-(5-Morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
103	<i>N</i> -{3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}- <i>N</i> -metil-benceno-1,4-diamina
104	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenilamina
105	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenilamina
106	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenilamina
107	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenilamina
108	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)-fenilamina
109	3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
110	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]-fenilamina
111	3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina

112	5-Amino-2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenol (del ácido acético 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-fenil éster con hidrólisis concomitante)
113	2,3-Dihidro-benzofuran-4-ilamina

Ejemplo 1: *n*-{4-[4-(2-Metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida

5 A una solución enfriada con hielo de 4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenilamina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 89, 500 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4,32 mmol) en DCM seco (12 ml) se le añadió una solución de cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21, 726 mg, 2,52 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con agua, solución bicarbonato sódico y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio un residuo que se purificó por TLC preparativa usando acetato de etilo y hexano (3:7) como eluyente para proporcionar *N*-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida (220 mg, 21%) en forma de un polvo de color amarillo.

15 **Ejemplo 2: *N*-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-in-dolizin-3-il)-acetamida**

20 A una solución enfriada con hielo de 4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenilamina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 93, 300 mg, 1,21 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmol) en DCM seco (12 ml) se añadió una solución de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo cloruro (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21, 407 mg, 1,41 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio un residuo que se purificó por TLC preparativa usando acetato de etilo y hexano (3:7) como eluyente para proporcionar *N*-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida (220 mg, 36%) en forma de un polvo de color amarillo.

30 **Ejemplo 3: *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida**

35 Se añadió en porciones cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo (preparado como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21, 40 g, 0,14 mol) a una solución de 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 94, 18 g, 63,8 mmol) en piridina (150 ml). La masa de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó lentamente en agua fría (3 l). El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 50 ml). El sólido se disolvió en cloroformo (200 ml) y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La capa de cloroformo se separó, se diluyó con cloroformo (800 ml) y a ésta se le añadió alúmina neutral (150 g) y carbono (5 g). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El tratamiento se repitió con otros 75 g de alúmina neutral con agitación durante una noche. La filtración y la concentración dio un sólido que se disolvió en tolueno (500 ml) y se extrajo con solución acuosa al 25% de ácido acético (3 x 500 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con solución al 25% de hidróxido de amonio (2 l) a pH ~7 y se extrajeron con éter dietílico (2 x 300 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con solución de bicarbonato (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un sólido. Éste se purificó adicionalmente pasándolo a través de un lecho corto de sílice (60-120 de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 30% en cloroformo. Después de la concentración, el sólido se disolvió a reflujo en etanol (300 ml). La solución se enfrió a 0°C y se agitó durante 15 minutos, después de los cual el sólido precipitado se filtró y se secó en el sinter. El secado adicional a 60°C a alto vacío proporcionó el compuesto del título, *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida, (10,4 g, 30,5%) en forma de un polvo de color amarillo.

50 **Ejemplo 4: 2-(2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1 -il]-fenil}-2-oxo-acetamida**

55 Una solución de 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 94; 0,20 g, 0,71 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0°C. Una solución de cloruro de (2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-oxo-acetilo (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 22, 0,24 g, 0,85 mmol) en THF (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo al 12%/cloroformo para proporcionar 2-(2-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida (0,17 g, 46%) en forma de un sólido.

5 **Ejemplo 5: *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida**

10 A una solución de 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina (preparada como se ha descrito en Ejemplo de Referencia 90, 800 mg, 2,70 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió cloruro de oxo-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetilo (preparada como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21, 930 mg, 3,24 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 30%/N-hexano para proporcionar *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida (500 mg, 35%) en forma de un sólido de color amarillo.

15 **Ejemplo 6: *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-*N*-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida**

20 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite, 24 mg, 0,56 mmol) a una solución enfriada con hielo de *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 3, 200 mg, 0,37 mmol) en THF y se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió yoduro de metilo (0,036 ml, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre hielo-agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo. Éste se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se precipitó de nuevo mediante la adición de éter de petróleo para proporcionar *N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-*N*-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida (120 mg, 58%) en forma de un polvo de color amarillo claro.

25 **Ejemplos 7 a 32:**

30 Los compuestos expuestos a continuación se prepararon de manera análoga a los Ejemplos 1 a 5 usando intermedios generados en los Ejemplos de Referencia.

Ejemplo	Compuesto
7	<i>N</i> -{4-[(2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
8	<i>N</i> -{4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
9	<i>N</i> -{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
10	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-acetamida
11	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida
12	2-Oxo- <i>N</i> -(1-fenil-piperidin-4-il)-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
13	<i>N</i> -{4-[4-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
14	<i>N</i> -{4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
15	<i>N</i> -{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
16	<i>N</i> -{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
17	<i>N</i> -{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida

Ejemplo	Compuesto
18	<i>N</i> -{4-[4-(5-Morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
19	<i>N</i> -[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
20	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
21	<i>N</i> -[4-(4-Hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
22	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
23	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
24	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
25	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
26	<i>N</i> -[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
27	<i>N</i> -{3-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
28	<i>N</i> -Naftalen-1-il-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
29	<i>N</i> -{3-(2-Dimetilamino-etoximetil)-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
30	<i>N</i> -{2-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
31	<i>N</i> -{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-hidroxi-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida
32	<i>N</i> -(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida

Ejemplo N°	Datos de RMN	Espectro MS
1	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,1 (s, 1H), 4,9 (d, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,9 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,75 (s, 3H).	483 (M+H)
2	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,90 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H), 0,85 (s, 9H)	499 (M+H)
3	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H)	534 (M+H)
4	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,33 (s ancho, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,34 (m, 1H), 3,27 (t, 4H), 2,79 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 2H)	526 (M+H)
5	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,07 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,09 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,46-3,40 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,86 (t, 2H)	548 (M+H)
6	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,44-7,34 (m, 5H), 6,83-6,74 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,71 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).	548 (M+H)
7	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, ~3H, solapamiento del disolvente), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,28 (s, 1h), 6,08 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H).	536 (M+H)
8	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H)	550 (M+H)
9	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,32-7,29 (d, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H)	510 (M+H)
10	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,28 (t, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,84-1,62 (m, ~6H, solapamiento con agua).	542 (M+H)
11	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,35 (s ancho, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 2,89-2,86 (m, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,71 (m, 10H)	555 (M+H)
12	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,33-7,26 (m, 5H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,50 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H)	428 (M+H)
13	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H).	550(M+H)
14	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,24-7,20 (m, solapamientos con disolvente, ~3H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,54 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H)	510 (M+H)
15	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, solapamientos con disolvente, ~3H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,53-6,48 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,68 (c, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,27 (t, 3H)	534 (M+H)
16	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, solapamientos con disolvente ~3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H)	520 (M+H)

Ejemplo N°	Datos de RMN	Espectro MS
17	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,25-7,21 (m, solapamientos con disolvente, ~2H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,58 (c, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,25 (t, 3H)	534 (M+H)
18	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,51-7,48 (dd, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, solapamientos con disolvente, ~3H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,70-3,66 (m, 8H), 3,38 (s, 2H), 3,23 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H)	605 (M+H)
19	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27-7,23 (m, solapamientos con disolvente, ~3H), 7,02 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,10-6,09 (m, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,88 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 4H)	550 (M+H)
20	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,09 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).	548 (M+H)
21	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,27 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (d, 2H)	549 (M+H)
22	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,12 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, solapamientos con disolvente, ~5H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,34 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)	548 (M+H)
23	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,97 (t, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)	578 (M+H)
24	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,28 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, solapamientos con disolvente, ~4H), 6,76 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)	578 (M+H)
25	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, solapamientos con disolvente, ~4H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,52 (m, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,57-2,51 (m, 14H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 4H), 1,87 (m, 2H)	704 (M+H)
26	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,31 (dd, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,54 (s ancho, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,57 (s ancho, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,86 (m, 6H)	691 (M+H)
27	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, solapamientos con disolvente, ~5H), 7,19 (d, 1H), 7,05-7,02 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,67 (s ancho, 4H), 3,09 (s ancho, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H)	568 (M+H)
28	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,85 (s ancho, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,26-7,24 (m, solapamientos con disolvente, ~3H), 6,12 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,02 (m, 2H) 1,90 (m, 2H)	395 (M+H)
29	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,52 (m, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,56 (t, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)	635 (M+H)
30	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,60 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32-7,21 (m, solapamientos con disolvente, ~5H), 6,91 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 2H)	566 (M-H)
31	¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,14-6,99 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,57 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 2H)	550 (M+H)

Ejemplo N°	Datos de RMN	Espectro MS
32	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,12 (s ancho, 1H), 7,32-7,23 (m, solapamientos con disolvente, ~5H), 6,99 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H)	387 (M+H)

Ejemplo 33. Medición de concentraciones inhibitoras mínimas (MIC)

5 Se pesaron de forma precisa entre 1 y 5 mg del compuesto en un tubo Eppendorf estéril. El compuesto se disolvió en DMSO para proporcionar una solución que contenía 5 mg/ml. Los tubos se almacenaron a -20°C hasta que se necesitaran.

10 El día del ensayo las soluciones descongeladas se mezclaron en vórtex para asegurar homogeneidad. Se retiraron 30 µl de solución y se añadieron a 570 µl de agua estéril en un Eppendorf estéril separado. La solución minuciosamente mezclada se usó para preparar una serie de diluciones de duplicación en agua, en una placa de pocillos profundos. Se prepararon trece placas de replicación usando un Minitrak por aspiración de 20 µl de cada pocillo en once placas de 96 pocillos de poliestireno transparentes.

15 Se recolectaron esporas de *Aspergillus* spp (*Aspergillus fumigatus* [dos cepas], *Aspergillus terreus* [dos cepas], *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*) de cultivos cultivados en agar Sabarauds durante 5 días y se resuspendieron en PBS/Tween 80 hasta aproximadamente 1x10⁷ ufc/ml. Cada suspensión del organismo se diluyó en medio YAG (glucosa 1%, cloruro de amonio 1% y extracto de levadura 0,5%) a 0,5-2x10⁴ ufc/ml. Se añadieron 80 µl de una suspensión del organismo a cada pocillo de la placa que contenía diluciones de fármaco.

20 Esto produjo placas de MIC con un intervalo de fármaco 50-0,05 mg/ml e inóculos de organismo de 1-2x10⁴ ufc/ml para *Aspergillus* spp. Todas las placas se incubaron durante 24 h a 35°C. El crecimiento se evaluó controlando la densidad óptica a 485 nm para cada pocillo. La MIC de un compuesto es la concentración de fármaco más baja que inhibe el crecimiento de un organismo en >70% en comparación con un control sin fármaco. Las MIC se registran como mg/l. En los casos en los que la MIC de un organismo es >=0,05 mg/l la MIC se repite usando un intervalo de concentración de 0,5 – 0,0005 mg/l. Otros medios de crecimiento pueden usarse para ensayo de susceptibilidad y la actividad de los compuestos descritos también se evaluó en medio RPMI que contenía glucosa 2% y tampón MOPS 0,135 M. Los ensayos de MIC en medio YAG tienen puntos finales más definidos y tienen MIC ligeramente más bajas que los realizados en medio RPMI.

30 Se ensayaron los siguientes organismos: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* AF293 y AF210, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus* AT4 y AT49.

35 También pueden usarse otros hongos, incluyendo *Absidia corymbifera*; *Acremonium* spp; *Alternaria alternata*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus parasiticus*; *Bipolaris* spp; *Blastomyces dermatitidis*; *Blumeria graminis*; *Candida albicans*; *Candida glabrata*; *Candida krusei*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*; *Cladosporium cladosporoides*; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Curvularia lunata*; *Colletotrichum trifolii*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*; *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala* spp; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Histoplasma capsulatum*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Microsporium canis*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Paecilomyces lilanicus*; *Paecilomyces varioti*; *Penicillium chrysogenum*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jirovecii*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizomucor* sp.; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor* spp; *Rhizopus* spp; *Scedosporium apiospermum*; *Scedosporium prolificans*; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigelii*; y *Ustilago maydis* en el ensayo anterior. Los hongos se cultivan por métodos convencionales conocidos para los expertos en la materia, y se determinan las MIC como anteriormente.

Resultados de MIC en mg/ml (medio YAG):

50 Los siguientes resultados de MIC se han agrupado en grados. De este modo, un grado de 1 representa una MIC de más de 10 mg/l. Un grado de 2 representa una MIC de 1 a 10 mg/l. Un grado de 3 representa una MIC de menos de 1 mg/ml.

Número de Ejemplo	A. Flavus	A. fumigatus	A. fumigatus 210	A. niger	A. terreus	A. terreus 49
1	3	3	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3
4	3	3	3	3	3	3
5	3	3	3	3	3	3
6	1	2	2	1	1	2
7	3	3	3	3	3	3
8	3	3	3	2	3	3
9	3	3	3	3	3	3
10	3	3	3	3	3	3
11	1	1	1	1	1	1
12	1	3	3	3	3	3
13	3	3	3	3	3	3
14	2	2	2	2	2	3
15	3	3	3	3	3	3
16	3	3	3	3	3	3
17	3	3	3	3	3	3
18	3	3	3	3	3	3
19	3	3	3	3	3	3
20	3	3	3	3	3	3
21	3	3	3	3	3	3
22	3	3	3	3	3	3
23	3	3	3	3	3	3
24	3	3	3	3	3	3
25	1	1	1	1	1	1
26	2	1	1	1	1	1
27	3	3	3	3	3	3
28	3	3	3	3	3	3
29	1	1	2	1	2	2

Número de Ejemplo	A. Flavus	A. fumigatus	A. fumigatus 210	A. niger	A. terreus	A. terreus 49
30	3	3	3	3	3	3
31	3	3	3	3	3	3
32	3	3	3	3	3	3

Resultados de MIC en mg/ml (medio RPMI):

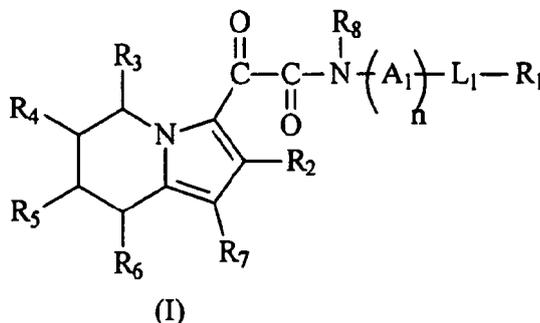
Los siguientes resultados de MIC se han agrupado en grados como se ha definido anteriormente.

Número de Ejemplo	A. Flavus	A. fumigatus	A. fumigatus 210	A. niger	A. terreus	A. terreus 49
1	3	3	3	3	3	3
2	3	3	3	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3
4	3	3	3	3	3	3
5	3	3	3	3	3	3
6	1	1	1	1	1	1
7	3	3	3	3	3	3
8	2	3	2	2	3	3
9	3	3	3	3	3	3
10	3	3	3	3	3	3
11	1	1	1	1	1	1
12	1	2	2	2	2	2
13	3	3	3	3	3	3
14	1	2	2	2	3	3
15	3	3	3	3	3	3
16	3	3	3	3	3	3
17	3	3	3	3	3	3
18	3	3	3	3	3	3
19	3	3	3	3	3	3
20	3	3	3	3	3	3

Número de Ejemplo	A. Flavus	A. fumigatus	A. fumigatus 210	A. niger	A. terreus	A. terreus 49
21	3	3	3	3	3	3
22	3	3	3	3	3	3
23	3	3	3	3	3	3
24	2	2	2	2	3	3
25	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1
27	3	3	3	3	3	3
28	3	1	1	3	3	3
29	1	1	1	2	1	2
30	3	3	3	3	3	3
31	3	3	3	3	3	3
32	2	2	2	3	3	3

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidroindolizina de fórmula (I), o una sal farmacéutica o agrícola aceptable del mismo:



5 en la que:

R1 representa hidrógeno, alquilo C1-C8 sin sustituir o sustituido, alqueno C2-C8, alquilo C2-C8, -COR' o -SO₂(alquilo C1-C4), o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;

10 A1, A2 y A3 son iguales o diferentes y representan cicloalquilo C3-C6 o un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido con un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;

L1 representa un enlace, un grupo alqueno C1-C6 en el que ninguno, uno, dos o tres grupos -CH₂- se reemplazan independientemente por -O-, -S- o NR', o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;

L2 representa -NR', -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'', -CONR'' o -SO₂;

15 L3 representa un enlace o un grupo alqueno C1-C4 en el que ninguno, uno o dos grupos -CH₂- se reemplazan independientemente por -O-, -S- o -NR';

n representa 0 ó 1;

R8 representa hidrógeno o alquilo C1-C4;

R2 representa un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2;

20 B1 representa un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;

B2 representa un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;

R3, R4, R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, - (alqueno C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alqueno C1-C4)-(heterocíclico de 5 a 12 miembros), hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquilo C2-C8, halógeno, cicloalquilo C3-C6, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -CO₂R', -CONR'', -COR', -OCOR', -CF₃, -NSO₂R' o -OCONR'';

25 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, -Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alk⁶-L5-A12, en la que Alk⁶ es un grupo alqueno C1-C4, L5 es un grupo de fórmula -O-C(=O)-, -C(=O)- o -NR₁₃-C(=O)- y R13 es hidrógeno o alquilo C1-C4, y A12 es un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros;

30 Y representa alqueno C1-C8, alqueno C2-C8 o alquilo C2-C8;

Z representa halógeno, cicloalquilo C3-C6, -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'', -SO₃H, -NR'R'', -NR'COR', -NO₂, -CO₂R', -CONR'', -COR', -OCOR', -CN, -CF₃, -NSO₂R', -OCONR'' o -CR'=NOR''; y

35 R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquilo C2-C8, en la que el derivado de tetrahidroindolizina de fórmula (I) puede ser un profármaco, donde dicho profármaco es un derivado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que se modifica en un grupo ácido carboxílico para formar un éster, o que se modifica en un grupo hidroxilo para formar un éster o carbamato, o un compuesto en el que un átomo de nitrógeno del derivado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente se cuaterniza mediante la adición de un grupo éster o éster alquílico.

40 2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1; L1 es un grupo heterocíclico sin sustituir, saturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos dos átomos de nitrógeno, un grupo de fórmula -(CH₂)_{m+1}-Het- o un grupo de fórmula -Het-(CH₂)_m-Het-, en el que m es 2 ó 3 y cada uno de Het puede ser igual o diferente y representa -O- o -NR', en el que R' es hidrógeno o alquilo C1-C4; y A1 es fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

45 3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A1 es fenilo sin sustituir o piridinilo sin sustituir, o es un grupo fenilo o piridinilo sustituido con un grupo de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4 en la que Y es un grupo alqueno C1-C8 sin sustituir, X es un grupo -O-(alqueno C2-C3)-, Z es -OR' o -NR'R'' en la que R' y R'' son hidrógeno o alquilo C1-C2, y A4 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo C1-C2.

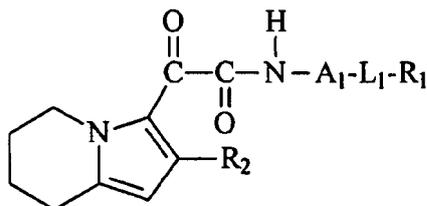
50

4. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R1 es un grupo alquilo C1-6, alquenilo C2-C6 o alquinilo C2-C6 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -SO₂(alquilo C1-C4) sin sustituir; o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3; L3 es metileno o etileno sin sustituir;

5 A2 es cicloalquilo C3-C6, fenilo o un grupo heterocíclico, monocíclico, saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros; y A3 es fenilo o un grupo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros.

5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R8 es hidrógeno y/o R2 es fenilo, alquilo C1-C4, cicloalquilo C5 o C6 o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

10 6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es un derivado de tetrahydroindolizino de fórmula (Ia) o una sal farmacéutica o agrícolamente aceptable del mismo:



(Ia)

en la que:

15 R1 es un grupo alquilo C1-6, alquenilo C2-C6 o alquinilo C2-C6 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -SO₂(alquilo C1-C4) sin sustituir; o un grupo -A2, -L2-A2, -L3-A2 o -A2-L3-A3;

A 1 es fenilo o piridilo sin sustituir, o es un grupo fenilo o piridinilo sustituido con un grupo de fórmula -Y-Z, -Y-X-Z o -Y-X-A4, en las que Y es un grupo alquilo C1-C8 sin sustituir, X es un grupo -O-(alquilo C2-C3)-, Z es -OR' o -NR''', en la que R' y R'' son hidrógeno o alquilo C1-C2, y A4 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo C1-C2;

20 A2 es cicloalquilo C3-C6 sin sustituir o un fenilo o un grupo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir, alcoxi C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 que está sustituido con -OMe o -OEt;

25 A3 es fenilo o un grupo heterocíclico, monocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir y alcoxi C1-C4 sin sustituir;

L1 es un grupo heterocíclico sin sustituir, saturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos dos átomos de nitrógeno, un grupo de fórmula -(CH₂)_{m+1}-Het- o un grupo de fórmula -Het-(CH₂)_m-Het-, en las que m es 2 ó 3 y cada uno de Het puede ser igual o diferente y representa -O- o -NR'-, en el que R' es hidrógeno o alquilo C1-C4;

30 L2 es -SO₂-;

L3 es metileno sin sustituir; y

R2 es alquilo C1-C4 sin sustituir, fenilo sin sustituir, cicloalquilo C5 o C6 sin sustituir, tetrahidropiridilo sin sustituir o *n*-metil-piperidinilo.

35 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

40 *N*-{4-[4-(4-Metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;

45 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;

2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-fenil}-acetamida;

45 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(piridin-2-iloxi)-etilamino]-fenil}-acetamida;

N-{4-[4-(4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

N-{4-[(2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

50 *N*-{5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

N-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

- N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-8-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{6-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 5 *N*-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-[4-(4-Furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 10 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-tetrahidro-piran-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{5-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{6-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 15 *N*-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-acetamida;
N-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 20 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-{4-[4-(3-Metil-butil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-Oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-prop-2-inil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
N-[4-(4-Butil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-[4-(4-Alil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 25 *N*-{4-[4-(3-Metil-but-2-enil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(*E*)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[(*Z*)-4-But-2-enil]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida;
N-{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 30 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida;
 35 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2-metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida;
 40 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metoxi-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 45 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-[4-({2-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-acetamida;
N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 50 *N*-{4-[4-(2-Metil-alil)piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
 2-(2-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida;
 55 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-*N*-metil-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida;
 60 2-Oxo-*N*-(1-fenil-piperidin-4-y1)-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(6-Metoxi-4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;
N-{4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida;

- $N\{4-[4-(4\text{-Etil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(5\text{-Morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-2-metil-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4\text{-Hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il})\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-3-metil-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-3-metoximetil-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-2-metoximetil-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoximetil]}\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-3-(3-morfolin-4-il-propoximetil)}\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{3\text{-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\text{-Naftalen-1-il-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{3\text{-[2-Dimetilamino-etoximetil]-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{2\text{-Cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$
 $N\{4-[4-(4,6\text{-Dimetil-piridin-2-il})\text{-piperazin-1-il}]\text{-3-hidroxi-fenil}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida};$ y
 $N\{2,3\text{-Dihidro-benzofuran-6-il}\}\text{-2-oxo-2-(2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-indolizin-3-il)-acetamida},$
 o una sal farmacéutica o agrícolamente aceptable del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable o una composición que comprende un compuesto o sal agrícolamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.
9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.
10. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades fúngicas.
11. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la enfermedad está causada por una especie de *Aspergillus* o *Candida*.
12. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la enfermedad está causada por un dermatofito fúngico.
13. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la enfermedad es Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) o asma.
14. Uso de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.
15. Un método para controlar una enfermedad fúngica en una planta, comprendiendo dicho método aplicar al locus de la planta un compuesto o sal agrícolamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
16. Uso de un compuesto o sal agrícolamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como un fungicida agrícola.
 Procedimiento de co-producción de olefinas y de diésteres o de diácidos mediante homometátesis de cuerpos grasos insaturados en líquidos iónicos no acuosos.