

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 659**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07824661 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2097413**

54 Título: **Derivados de 2-[(2-sustituido)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida como agentes antifúngicos**

30 Prioridad:

21.11.2006 GB 0623209

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

28.03.2014

73 Titular/es:

**F2G LIMITED (100.0%)
Lankro Way Eccles Manchester
Greater Manchester M30 0BH, GB**

72 Inventor/es:

**DOWNHAM, ROBERT;
SIBLEY, GRAHAM EDWARD MORRIS;
PAYNE, LLOYD JAMES;
EDWARDS, PHILIP y
DAVIES, GARETH MORSE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 451 659 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-[(2-sustituido)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida como agentes antifúngicos

5 Campo de la invención

La presente invención 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.

10 Antecedente de la invención

Las infecciones fúngicas invasivas se reconocen bien como enfermedades del huésped inmunocomprometido. Durante los últimos veinte años ha habido aumentos significativos de casos registrados de infección fúngica (Groll y col., 1996. J. Infect. 33, 23-32). Esto se debe en parte al aumento de conocimientos y mejores diagnósticos de la infección fúngica. Sin embargo la causa primaria de este aumento de la incidencia es el aumento enorme en el número de individuos susceptibles. Esto es debido a varios factores incluyendo las nuevas y agresivas terapias inmunosupresoras, el aumento de la supervivencia en cuidados intensivos, el aumento de los procedimientos de trasplante y el mayor uso de antibióticos en todo el mundo.

20 En ciertos grupos de pacientes la infección fúngica se produce con una alta frecuencia, los receptores de un trasplante de pulmón tienen una frecuencia de hasta el 20% de colonización e infección por un organismo fúngico, y la infección fúngica en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicas llega a ser del 15% (Ribaud y col., 1999, Clin. Infect. Dis. 28:322-30).

25 Actualmente solo hay disponibles cuatro clases de fármacos antifúngicos para tratar las infecciones fúngicas sistémicas. Estos son polienos (por ejemplo, anfotericina B), azoles (por ejemplo, ketoconazol o itraconazol), las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina) y flucitosina.

30 Los polienos son la clase más antigua de agente antifúngico, presentada por primera vez en la década de 1950. El modo de acción exacto aún no está claro pero los polienos son solamente eficaces contra organismos que contienen esteroides en su membrana externa. Se ha propuesto que la anfotericina B interactúa con los esteroides de membrana para producir poros que permiten que se pierdan los componentes citoplasmáticos y la consecuente muerte celular.

35 Los azoles producen la inhibición de la 14 α -demetilasa por medio de un mecanismo dependiente del citocromo P450. Esto da lugar a una depleción del esteroide de membrana ergosterol y la acumulación de precursores de esteroide da como resultado una membrana plasmática con una estructura y fluidez alteradas.

40 Las equinocandinas funcionan por inhibición de la enzima sintética de la pared celular β -glucano sintetasa. Esto da lugar a una formación anormal de la pared celular, sensibilidad osmótica y lisis celular.

45 La flucitosina es un análogo de la pirimidina que interfiere con el metabolismo celular de la pirimidina así como con el ADN, ARN y síntesis proteica. Sin embargo la resistencia extendida a la flucitosina limita su uso terapéutico.

50 Se puede ver que hasta hoy día los agentes antifúngicos disponibles actuales actúan principalmente contra dos dianas celulares solamente, los esteroides de membrana (polienos y azoles) y β -glucano sintetasa (equinocandinas).

55 Se ha informado ampliamente de resistencias tanto a azoles como a polienos dejando solamente las equinocandinas, introducidas recientemente, para combatir las infecciones fúngicas invasivas. Debido a que aumenta el uso de las equinocandinas, inevitablemente se producirá la resistencia por los hongos.

60 Se necesita la identificación de nuevas clases de agentes antifúngicos para poder prometer a los pacientes un resultado terapéutico positivo.

65 El documento WO-A-2004/082606 desvela ciertas 2-indolizin-3-il-2-oxo-acetamidas como inhibidoras de TNF α y PDE4, que se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer, trastornos inflamatorios y enfermedades autoinmunes. Estos compuestos se diferencian de los de la presente invención en que no se sustituye la posición 2 de la indolizina (es decir, R2 en la presente invención).

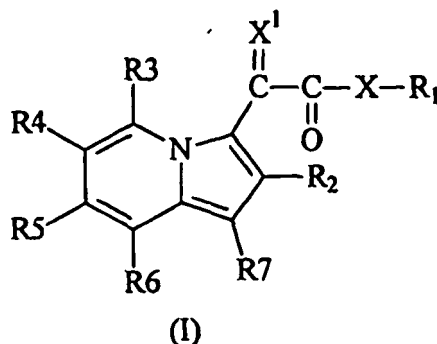
La Patente de Estados Unidos US 6.645.976, el documento WO-A-96/03383 y J. Med. Chem. 1996, 39, (19), 3636 desvelan la preparación de (1-bencil-6-(3-carboxipropiloxi)-2-etil-indolizin-3-il) glioxilamida y su uso como inhibidor de sPLA2. Este compuesto y sus intermediarios se diferencian de la presente invención en que contienen un grupo bencilo en la posición 1 de la indolizina (es decir, R7 en la presente invención).

El documento WO 2006/123145 describe los compuestos de indolizina de uso terapéutico, por ejemplo como agentes antifúngicos.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos indolizina son antifúngicos. En particular, los compuestos inhiben el crecimiento de hongos patógenos humanos como *Aspergillus* y por tanto se pueden utilizar para tratar la infección y enfermedad fúngicas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es un derivado de indolizina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

donde:

- X es un enlace, -NR⁸-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;
- X¹ es O o NOR⁹, donde R⁹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
- R¹ representa -A3-L3-A4, -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10, donde p y q son iguales o diferentes y representan cero o 1;
- R⁸ representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
- L1 es un enlace, -NR'¹-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'' o -CONR''-;
- L2 es un grupo alquilenilo C1-C4 o alquenilenilo C2-C4 sin sustituir o sustituido;
- L3 es un enlace o un grupo de fórmula -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, -Alq⁴- o -SO₂-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquilenilo C1-C4 sin sustituir, m, n, r y s son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa -O- o -NR⁹-, donde R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
- L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
- A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- A2, A3, A4, A5, A7 y A11 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros;
- A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
- A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
- W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR¹⁰-S(=O)₂-R''' donde R¹⁰ y R''' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
- R² es 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, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;
- B1 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- B2 es un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- (i) R³ representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenilo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenilo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR''', -COR', -CN, -NO₂, -NR''', CF₃ o -Y-Z, y R⁴ representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenilo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenilo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR''', -COR', -CN, -NO₂, -NR''', CF₃, -Y-Z o un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, donde Het es -NR¹² o -O- siendo R¹² hidrógeno o alquilo C1-C4, Alq⁵ es alquilenilo C1-C6 y A11 es arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de

50

5 a 12 miembros, o (ii) R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido,

R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z;

R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, -Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

Y es alquileo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8;

Z es 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, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8,

donde el sustituyente o sustituyentes en un grupo o resto alquilo, alqueno, alquino o alquileo sustituido se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4),

donde los sustituyentes están sin sustituir o sustituidos adicionalmente con un grupo alcoxi C1-C4 sin sustituir; y el sustituyente o sustituyentes en un grupo o resto cicloalquilo, arilo o heterociclilo sustituido en la posición A1 a A12, B1 a B3 o R2 a R8 se seleccionan entre alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, fenilo sin sustituir, -Z o -Y-Z;

con la condición de que el compuesto no sea:

N-(2,4-Dimetoxi-fenil-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-(4-piperidin-1-il-fenil)-acetamida,
N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida,
N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-Bencil-*N*-metil-3-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzamida,
N-[4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 1-Metil-4-(4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil)-tiomorfolin-1-ilo,
N-(4-Oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(piridin-2-ilamino)-fenil]-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,
 2-Oxo-*N*-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 éster metílico del ácido 1-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(pirimidin-2-ilamino)-fenil]-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(tiazol-2-ilamino)-fenil]-acetamida,
N-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(3-Oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(4-Oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(4-Dimetilamino-3-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-(4-tiazol-2-il-fenil)-acetamida,
N-(1,5-Dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-Metil-3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-2-fenil-*N*-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-3-indolizinaacetamida,
N-[2-[[[4-(Clorofenil)amino]carbonil]fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
N-[5-[[[Diethylamino)sulfonil]-2-(4-morfolinil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-*N*-(3-fenoxifenil)-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-2-fenil-*N*-[4-(1-piperidinil)fenil]-3-indolizinaacetamida,
 3-[[[Oxo(2-fenil-3-indolizinil)acetil]amino]propil éster del ácido 3-[(2,6-dimetil-4-morfolinil)sulfonil]-benzoico,
N-(2,3-Dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-*N*-(2-fenoxifenil)-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-2-fenil-*N*-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-3-indolizinaacetamida,
N-[2-Cloro-5-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 alfa-Oxo-*N*-[3-fenoxifenil]metil]-2-fenil-3-indolizinaacetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-(4-piperidin-1-il-fenil)-acetamida,
 una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos anteriores,
 1,2-bis(2-(4-bromofenil)-1-fenilindolizin-3-il)etano-1,2-diona,
 1,2-bis(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)indolizin-3-il)etano-1,2-diona,
 1,2-bis(2-(4-nitrofenil)-1-fenilindolizin-3-il)etano-1,2-diona, o
 1,2-bis(2-(4-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)indolizin-3-il)etano-1,2-diona.

La invención también proporciona un compuesto 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 compuesto 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 compuesto como se ha definido anteriormente y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, así como una composición que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.

- 5 La invención también proporciona un método para controlar una enfermedad fúngica en una planta, comprendiendo el método aplicar al locus de la planta un compuesto como se ha definido anteriormente. La invención también proporciona el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente como un fungicida agrícola.

Descripción detallada de la invención

- 10 Como se usa en este documento, un grupo o resto alquilo C1-C8 puede ser lineal, ramificado o cíclico pero es preferiblemente lineal. Es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, más preferiblemente un grupo alquilo C1-C4, mucho más preferiblemente 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, hexilo, heptilo y octilo e isómeros de los mismos.
- 15 Como se usa en este documento, un grupo o resto alquilenilo C1-C8 es un grupo o resto alquilo divalente como se ha definido anteriormente. Los grupos o restos alquilenilo preferidos incluyen grupos o restos alquilenilo C1-C6, más preferiblemente grupos o restos alquilenilo C1-C4.

- 20 Como se usa en este documento, un grupo o resto alqueniilo C2-C8 puede ser lineal, ramificado o cíclico pero es preferiblemente lineal. Contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Es preferiblemente un grupo alqueniilo C2-C6, más preferiblemente un grupo alqueniilo C2-C4, mucho más preferiblemente un grupo alqueniilo C2-C3. Dichos grupos y restos alqueniilo adecuados incluyen vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo e isómeros de los mismos.

- 25 Como se usa en este documento, un grupo o resto alquiniilo C2-C8 puede ser lineal, ramificado o cíclico pero es preferiblemente lineal. Contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Es preferiblemente un grupo alquiniilo C2-C6, más preferiblemente un grupo alquiniilo C2-C4, mucho más preferiblemente 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.

- 30 Un grupo o resto alquilo, alqueniilo, alquiniilo o alquilenilo puede estar sin sustituir o sustituido. Típicamente, lleva hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados son preferiblemente los mismos sin sustituir o pueden estar sustituidos adicionalmente con un grupo alcoxi C1-C4. Los sustituyentes adecuados 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, tales como metoxi o etoxi.

- 40 Como se usa en este documento, un grupo cicloalquilo C3-C6 es típicamente un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo un grupo cicloalquilo C5 o C6. Típicamente, un grupo cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen alquilo C1-C8, alqueniilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, Z y -Y-Z, donde Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento. Cuando están presentes, los sustituyentes preferiblemente están sin sustituir. Típicamente, un grupo cicloalquilo está sin sustituir.

- 45 Cuando cualquiera de R1 a R6 o R8 es (alquilenilo C1-C4)-arilo o (alquilenilo C1-C4)-heterociclilo, el resto alquilenilo C1-C4 es preferiblemente metileno, etileno, n-propileno o i-propileno, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos, por ejemplo un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). En una realización, el resto alquilenilo C1-C4 es metileno.

- 50 Cuando R1 o R8 es -(alqueniilo C2-C4)-arilo o -(alqueniilo C2-C4)-heterociclilo, el resto alqueniilo C2-C4 es preferiblemente etenileno.

- 55 Cuando Y es alquilenilo C1-C8, es preferiblemente alquilenilo C1-C4, más preferiblemente metileno o etileno.

Cuando Y es alqueniilo C2-C8, es preferiblemente alqueniilo C2-C4, más preferiblemente etenileno.

[Cuando Y es alquiniilo C2-C8, es preferiblemente alquiniilo C2-C4, más preferiblemente etinileno.

- 60 Cuando R' o R'' es alquilo C1-C8, es preferiblemente alquilo C1-C4, más preferiblemente metilo o etilo. R' y R'' pueden estar sin sustituir o sustituidos como se ha descrito anteriormente para un grupo o resto alquilo.

Cuando R' o R'' es alqueniilo C2-C8, es preferiblemente alqueniilo C2-C4, más preferiblemente etenilo.

- 65 Cuando R' o R'' es alquiniilo C2-C8, es preferiblemente alquiniilo C2-C4, más preferiblemente etinilo.

Como se usa en este documento, un grupo o resto arilo es típicamente fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo.

Como se usa en este documento y a menos que se indique otra cosa, un grupo o resto heterociclilo es un sistema de anillos saturado o insaturado de 5 a 12 miembros en el que el anillo contiene al menos un heteroátomo.

5 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 y restos heterociclilo adecuados incluyen, por ejemplo, anillos monocíclicos saturados de 5 a 8 miembros, tales como tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidonilo, azepanilo, diazepanilo, 10 piperazinilo y tetrahidropiranilo, por ejemplo los anillos de 5 a 6 miembros tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidonilo, azepanilo, piperazinilo y tetrahidropiranilo; más preferiblemente un anillo monocíclico saturado de 5 a 8 miembros incluye piperidinilo, diazepanilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y pirrolidinilo, por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y pirrolidinilo. Los grupos y restos heterociclilo adecuados también incluyen, por ejemplo, anillos monocíclicos al menos parcialmente insaturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, 15 tales como furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, dihidro-oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y di- y tetrahidropiridinilo, por ejemplo furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y di- y tetrahidropiridinilo, más particularmente oxazolilo, dihidro-oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furanilo, 20 tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo, por ejemplo oxazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo o piridinilo; más preferiblemente oxazolilo, imidazolilo o piridinilo. Los grupos y restos heterociclilo adecuados también incluyen, por ejemplo, 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 opcionalmente pueden estar parcialmente insaturados, por ejemplo dihidroindolilo; 25 y sistemas de anillos tricíclicos de 11 ó 12 miembros, tales como acridinilo, pteridinilo y benzotiazinilo.

Los ejemplos particulares de dichos grupos y restos heterociclilo incluyen anillos monocíclicos saturados de 5 a 8 miembros, (por ejemplo, anillos monocíclicos saturados de 5 a 6 miembros), tales como oxazolidinilo, pirrolidinil tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, diazepanilo, piperazinilo y tetrahidropiranilo, por ejemplo más 30 preferiblemente piperidinilo, diazepanilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo y pirrolidinilo, particularmente morfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo y pirrolidinilo; anillos monocíclicos al menos parcialmente insaturados de 5 a 8 miembros, más preferiblemente anillos monocíclicos al menos parcialmente insaturados de 5 a 6 miembros, tales como furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, dihidro-oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y di- y tetrahidropiridinilo, por ejemplo furanilo, tiofenilo, piridinilo, oxazolilo, dihidro-oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo y 35 imidazolilo, por ejemplo furanilo, tiofenilo, piridinilo, oxazolilo y imidazolilo, más preferiblemente piridinilo, oxazolilo y imidazolilo; y sistemas de anillos bicíclicos de 8 a 10 miembros, tales como indolilo, dihidroindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, purinilo y ciclopentapiridinas que opcionalmente pueden estar parcialmente 40 insaturados, preferiblemente indolilo.

Cuando se especifica, el grupo heterociclilo puede ser un grupo heterociclilo tricíclico de 13 a 15 miembros que comprende tres anillos condensados. Los ejemplos adecuados incluyen variantes insaturadas que comprenden 1 ó 2 45 anillos de fenilo condensados a 2 ó 1 anillo heterociclilo de 15 a 6 miembros, o 3 anillos heterociclilo de 5 a 6 miembros condensados, por ejemplo un grupo carbazolilo. Otros ejemplos incluyen derivados parcialmente insaturados o completamente saturados de los grupos anteriores. Un grupo heterociclilo tricíclico de 13 a 15 miembros adecuado es tetrahidropiridoindolilo.

Cuando se especifica, un grupo heterociclilo puede ser un grupo de 5 a 12 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de 50 carbono en el anillo que se reemplazan por un grupo, que puede ser igual o diferente si dos están presentes, seleccionados entre $>C(=O)-$, $>S(=O)_2-$, $>C(=NOR11)$, $>C(NR11)$, $>C(-CH_2)$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$, donde R11 es hidrógeno o alquilo C1-C4. En tales casos, preferiblemente se reemplaza un átomo de carbono del anillo por un grupo seleccionado entre $>C(=O)-$, $>S(=O)_2-$, $>C(=NOR11)$, $>C(NR11)$, $>C(-CH_2)$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$, donde R11 es hidrógeno o alquilo C1-C4. Preferiblemente R11 es hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente hidrógeno o 55 metilo. Los grupos heterociclilo adecuados en los que pueden basarse estos grupos incluyen los grupos heterociclilo que se han descrito anteriormente. Cuando un átomo de carbono se reemplaza por $>C(-OCH_2CH_2O-)$, el átomo de carbono que es ahora un átomo del anillo en el anillo heterociclilo está di-sustituido con el grupo $-OCH_2CH_2O-$, formando un compuesto espiro.

60 Los ejemplos preferidos donde un grupo heterociclilo contiene un grupo $>C(=O)-$, $>S(=O)_2-$, $>C(=NOR11)$, $>C(NR11)$, $>C(-CH_2)$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$ incluyen oxo-dihidropiridinilo, oxo-dihidroindolilo, oxo-piperidinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiimino pirrolidinilo, metilenopiperidinilo y 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decilo.

65 Un grupo o resto heterociclilo o arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cada átomo en el anillo puede estar sin sustituir o puede llevar uno o dos sustituyentes. Si se desea, un átomo de nitrógeno puede estar disustituido y un

átomo de azufre puede estar sustituido, proporcionado un heteroátomo cargado. Típicamente, un grupo o resto heterociclilo o arilo lleva hasta tres sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes. El heterociclo puede estar conectado al resto de la molécula por un enlace a cualquiera de sus posiciones del anillo disponibles.

5 Los sustituyentes adecuados incluyen alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, fenilo sin sustituir, Z y -Y-Z, donde Y y Z son como se han definido anteriormente en este documento. Los sustituyentes preferidos en un grupo o resto arilo o heterociclilo son sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, OCOR' , hidroxilo, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{NSO}_2\text{R}'$, $-\text{O}(\text{alqueno C2-C4})$, alqueno C2-C4, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$ y $-\text{CR}'\text{-NOR}''$, 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 un grupo sin sustituir seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, $-\text{O}(\text{alquil C1-C4})\text{-O}(\text{alquilo C1-C4})$, ciano, $-\text{COR}'$ y $-\text{CO}_2\text{R}'$, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1-C4; por ejemplo sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, 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 $-\text{CR}'\text{-NOR}''$, 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 un grupo sin sustituir seleccionado entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, ciano, $-\text{COR}'$ y $-\text{CO}_2\text{R}'$, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes en tal sustituyente alquilo o alcoxi se seleccionan en un aspecto de la invención entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, ciano y $-\text{CO}_2\text{R}'$, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Cuando tres o cuatro sustituyentes están presentes en un grupo arilo o heterociclilo, preferiblemente todos se seleccionan entre halógeno, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, más preferiblemente se seleccionan entre halógeno, alquilo C1-C2 o alcoxi C1-C2, mucho más preferiblemente son grupo alquilo C1-C2, tales como grupos metilo.

25 Los ejemplos de sustituyentes más preferidos en un grupo o resto arilo o heterociclilo son sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. En algunas realizaciones, los sustituyentes preferidos pueden incluir grupos amino, (alquil C1-C4)amino y di(alquil C1-C4)amino, más preferiblemente grupos amino.

35 Típicamente, ninguno o un sustituyente ciano está presente. Típicamente, ninguno, uno o dos, por ejemplo ninguno o uno, sustituyente fenilo está presente.

40 Los sustituyentes mucho más preferidos incluyen 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$, alqueno C2-C4, $-\text{NR}'\text{R}''$, alquilo C1-C6 (por ejemplo grupos metilo, etilo, propilo y pentilo y sus isómeros) o alcoxi C1-C4, o alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre grupos hidroxilo, alcoxi C1-C4 y $-\text{O}(\text{alquil C1-C4})\text{-O}(\text{alquilo C1-C4})$. Los ejemplos de sustituyentes preferidos incluyen 1, 2, 3 ó 4 átomos de halógeno, grupos hidroxilo o alquilo C1-C6 (por ejemplo grupos metilo, etilo, propilo y pentilo y sus isómeros) o alquilo C1-C4 sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4. Los grupos alquilo C1-C4 o alcoxi adecuados sustituidos con grupos alcoxi C1-C4 incluyen grupos alquilo C1-C2 o alcoxi (por ejemplo, grupos alquilo C1-C2) sustituidos con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C2, más preferiblemente grupos alquilo C1-C2 o alcoxi (por ejemplo, grupos alquilo C1-C2) sustituidos con un único grupo alcoxi C1-C2. Se prefiere particularmente $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

45 Como se usa en este documento, un halógeno es típicamente cloro, flúor, bromo o yodo, y es preferiblemente cloro, flúor o bromo, más preferiblemente cloro o flúor.

50 Preferiblemente, X es $-\text{NR}_8-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, preferiblemente $-\text{NR}_8-$ o $-\text{O}-$, mucho más preferiblemente $-\text{NR}_8-$. Preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno.

55 Preferiblemente, X^1 es O o NOR_9 , donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2(\text{alquilo C1-C4})$. Preferiblemente, R9 es un grupo alquilo C1-C4 lineal que está sin sustituir o sustituido con un único sustituyente en el átomo terminal de carbono. Los sustituyentes preferidos son di(alquil C1-C4)amino y $-\text{CO}_2\text{H}$. Preferiblemente X^1 es O.

60 Cuando R1 representa $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-(A}_4)_p\text{-(A}_{11})_q\text{-L}_3\text{-A}_5$, en una realización p es 1 y q es cero. En este caso, R1 representa $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-A}_4\text{-L}_3\text{-A}_5$ o en el caso de que L3 sea un enlace, R1 representa $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-A}_4\text{-A}_5$. En otra realización, p es 1 y q es 1. En este caso, L1 es típicamente un enlace, de tal forma que R1 representa $-\text{A}_3\text{-A}_4\text{-A}_{11}\text{-L}_3\text{-A}_5$. En una realización más, p y q son ambos cero y L1 es un enlace, de tal forma que R1 representa $-\text{A}_3\text{-L}_3\text{-A}_5$. En una realización particular, L3 es un enlace, p es 1 y q es cero, de tal forma que R1 representa $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-A}_4\text{-A}_5$.

65 Cuando R1 es $-\text{A}_3\text{-L}_3\text{-A}_4$, $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-(A}_4)_p\text{-(A}_{11})_q\text{-L}_3\text{-A}_5$, $-\text{A}_3\text{-L}_4\text{-A}_8$, $-\text{A}_3\text{-W}$ o $-\text{A}_3\text{-L}_1\text{-A}_9$, preferiblemente A3 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros, más

- preferiblemente un anillo fenilo o piridilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un anillo fenilo. Cuando A3 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo y ciano, y entre grupos alquilo C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con un grupo alcoxi C1-C4, en particular los sustituyentes en A3 se seleccionan entre los sustituyentes sin sustituir halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$ y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, (alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C2), $-\text{CO}_2\text{H}$ e hidroxilo, por ejemplo alquilo C1-C4 e hidroxilo.
- 10 Cuando R1 es $-\text{A3-L3-A4}$ o $-\text{A3-L1-(A4)}_p\text{-(A11)}_q\text{-L3-A5}$, L3 es un enlace, $-(\text{Het})_r\text{-Alq}^1\text{-(Het)}_s-$, $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$, $-\text{Alq}^4-$ o $-\text{SO}_2-$, por ejemplo $-(\text{Het})_r\text{-Alq}^1\text{-(Het)}_s-$, $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$ o $-\text{Alq}^4-$, donde Alq^1 , Alq^2 , Alq^3 y Alq^4 son iguales o diferentes y representan grupos alquileo C1-C4 sin sustituir. Cuando L3 es $-(\text{Het})_r\text{-Alq}^1\text{-(Het)}_s-$, preferiblemente Alq^1 es un grupo alquileo C1-C3 sin sustituir, por ejemplo alquileo C2-C3, y cada Het es igual o diferente y se selecciona entre -O- o -NR9-, donde R9 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir, por ejemplo hidrógeno o metilo. En una realización, $-(\text{Het})_r\text{-Alq}^1\text{-(Het)}_s-$ representa $-\text{O-Alq}^1-$. Cuando L3 es $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$, preferiblemente Alq^2 es alquileo C2-C3 sin sustituir, en particular un grupo $-\text{C(Me)}_2-$. Cuando L3 es $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$, Het es preferiblemente -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir. Más preferiblemente Het es -O- o -NH-, más preferiblemente Het es -O-. Cuando L3 es $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$, Alq^3 es preferiblemente un grupo alquileo C1-C2 sin sustituir, por ejemplo un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
- 20 Cuando L3 es $-(\text{Alq}^2)_m\text{-C(=O)-Het-(Alq}^3)_n-$, m y n son iguales o diferentes y representan cero o 1. En una realización, tanto m como n son cero y L3 puede ser $-\text{C(=O)-Het-}$. En otra realización, m es uno y n es cero. En una realización más, tanto m como n son 1. Cuando L3 es $-\text{Alq}^4-$, Alq^4 es preferiblemente alquileo C1-C4 sin sustituir, por ejemplo C2-C3, más preferiblemente un grupo $-\text{C(Me)}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, más preferiblemente un grupo $-\text{C(Me)}_2-$.
- 25 Cuando R1 es $-\text{A3-L3-A4}$ o $-\text{A3-L1-(A4)}_p\text{-(A11)}_q\text{-L3-A5}$, preferiblemente A4 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A4 es un grupo imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepanilo u oxazolilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A4 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alqueno C2-C4, $-\text{COCF}_3$, alquilo C1-C6 o alquilo C1-C4 sustituidos con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4, por ejemplo los sustituyentes pueden seleccionarse entre átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alquilo C1-C4 o alquilo C1-C4 sustituidos con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4. En una realización, A4 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente está sin sustituir o sustituido con 1 grupo alquilo C1-C4, tal como propilo.
- 30 Cuando R1 es $-\text{A3-L1-(A4)}_p\text{-(A11)}_q\text{-L3-A5}$, $-\text{A6-L1-A7}$ o $-\text{A3-L1-A9}$, L1 es preferiblemente un enlace o un grupo $-\text{NR}'$ o $-\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, L1 es un enlace o un grupo $-\text{NH-}$ o $-\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo. Más preferiblemente aún, L1 es un enlace.
- 35 Cuando R1 es $-\text{A3-L1-(A4)}_p\text{-(A11)}_q\text{-L3-A5}$, A5 es preferiblemente un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 12 miembros, más preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo morfolinilo o piridinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A5 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$ y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Cada sustituyente puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo adicional seleccionado entre alcoxi C1-C4, $-\text{O-(alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C4)}$ e hidroxilo. En una realización, los sustituyentes incluyen 1 ó 2 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente sustituyentes metilo.
- 40 Cuando R1 es $-\text{A3-L1-(A4)}_p\text{-(A11)}_q\text{-L3-A5}$, preferiblemente A11 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un anillo fenilo o piridilo sin sustituir o sustituido. Cuando A11 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alcoxi C1-C4, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OCOR}'$, hidroxilo y ciano, y entre grupos alquilo C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con un grupo alcoxi C1-C4, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, (alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C2), $-\text{CO}_2\text{H}$ e hidroxilo, por ejemplo alquilo C1-C4 e hidroxilo. Más preferiblemente, A11 está sin sustituir.
- 55 Cuando R1 es $-\text{A6-L1-A7}$, preferiblemente A6 es un arilo C6-C10 que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A6 es un grupo fenilo que está sustituido con un fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A6 es un grupo fenilo que está sustituido con únicamente un solo grupo heterociclilo sin sustituir de 5 a 6 miembros, mucho más preferiblemente A6 es un grupo fenilo que está sustituido con únicamente
- 60

un solo grupo oxazolilo sin sustituir.

5 Cuando R1 es -A6-L1-A7, preferiblemente A7 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo piperazinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A7 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR', hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR' y ciano, donde R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente metilo.

15 Cuando R1 es -A3-L4-A8, L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8. Cuando R1 es -A3-L4-A8, preferiblemente A8 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un grupo oxazolidinilo sin sustituir. Más preferiblemente, A8 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR', hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR' y ciano, donde R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1, 2 ó 3 (más preferiblemente 3) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente grupos metilo.

20 Cuando R1 es -A3-W, W es preferiblemente un grupo de fórmula -C(=O)-NR₁₀-S(=O)₂-R"', donde R₁₀ y R"' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2. Más preferiblemente R₁₀ es hidrógeno o metilo, mucho más preferiblemente hidrógeno. Más preferiblemente R"' es hidrógeno o metilo, mucho más preferiblemente metilo.

25 Cuando R1 es -A9, preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 8 a 12 miembros donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR₁₁), donde R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-). Más preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 8 a 12 miembros donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo C(=O). Los grupos heterociclilo preferidos de 8 a 12 miembros incluyen anillos fenilo condensados a grupos heterociclilo de 5 a 6 miembros, por ejemplo indolilo.

30 Cuando R1 es -A3-L1-A9, preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR₁₁), donde R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-). Los grupos A9 preferidos incluyen grupos dioxotiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiiminopirrolidinilo, metilenopiperidinilo, dioxoazaespirodecilo y oxadihidropirazolilo sin sustituir o sustituidos. Los grupos A9 pueden estar sin sustituir o sustituidos; más preferiblemente están sin sustituir.

40 Cuando R1 es -A10, preferiblemente A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido como se ha descrito anteriormente, más preferiblemente es tetrahidropiridoindolilo sin sustituir o sustituido. Cuando A10 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente con 1 ó 2 (mucho más preferiblemente 1) grupos alquilo C1-C2, en particular etilo.

45 Típicamente R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8, preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Como alternativa, cuando X es NR₈, R1 y R8 forman juntos un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, por ejemplo un anillo heterociclilo monocíclico, saturado de 5 a 8 miembros, que está típicamente sin sustituir. El grupo heterociclilo es típicamente piperidinilo, morfolinilo, azepanilo o dihidroindolilo, por ejemplo piperidinilo, morfolinilo o azepanilo, preferiblemente piperidinilo. Más preferiblemente X es -NR₈- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente X es -NR₈- y R8 es hidrógeno.

50 En una realización, R2 es fenilo, un anillo heterociclilo monocíclico de 5 a 8 miembros, un grupo cicloalquilo C3-C6 o alquilo C1-C8 sin sustituir, por ejemplo fenilo, un anillo heterociclilo monocíclico, insaturado de 5 a 8 miembros o alquilo C1-C8 sin sustituir. El anillo heterociclilo es típicamente piridinilo, tiofenilo, furanilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo. 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, -CO₂R', -CONR'R", -OCOR' o ciano, donde R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Típicamente, únicamente un sustituyente ciano está presente. Más preferiblemente R2 es un fenilo sin sustituir.

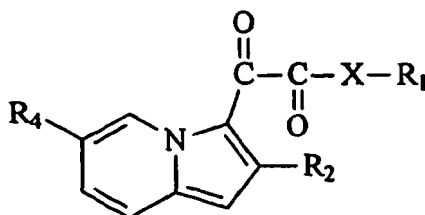
55 En otra realización, R2 es fenilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo C3-C6 sin sustituir o sustituido, piridinilo o piperidinilo sin sustituir o sustituido, o tiofenilo, furanilo o tetrahidropiranilo sin sustituir o sustituido, (por ejemplo, fenilo sin sustituir o sustituido, sin sustituir o sustituido piridinilo o tiofenilo o furanilo sin sustituir), estando los sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir, alcoxi C1-C4 sin sustituir o ciano, por ejemplo halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. En esta realización R2 es, por ejemplo, 60 fenilo sin sustituir o sustituido o piridinilo, tiofenilo o furanilo sin sustituir.

- En otra realización, R2 es un grupo -B1-B2 o -B3. Cuando R2 es -B1-B2, B1 es típicamente un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente B1 es un grupo fenilo sin sustituir. Cuando R2 es -B1-B2, B2 es típicamente un fenilo sin sustituir o sustituido o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un grupo fenilo, piperazinilo o morfolinilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo fenilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido. Cuando están sustituidos, los sustituyentes preferidos son 1 ó 2 grupos seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo C1-C4 y alcoxi C1-C4, más preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C2 o alcoxi C1-C2, más preferiblemente grupos alquilo C1-C2, tales como metilo.
- 5
- Cuando R2 es B3, típicamente B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por $>C(=O)-$, $>S(=O)_2-$, $>C(=NOR11)$, $>C(NR11)$, $>C(-CH_2)$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$, donde R11 es hidrógeno o alquilo C1-C4. Preferiblemente R11 es hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente hidrógeno o metilo. Cuando R2 es B3, más preferiblemente B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros donde 1 átomo de carbono del anillo se reemplaza por $>C(=O)-$, $>S(=O)_2-$, $>C(=NOR11)$, $>C(NR11)$, $>C(-CH_2)$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$, donde R11 es hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente 1 átomo de carbono del anillo se reemplaza por $>C(=O)$. Un grupo B3 preferido es oxo-dihidropiridinilo. Cuando R2 es B3, B3 puede estar sin sustituir o sustituido. Preferiblemente, está sin sustituir.
- 10
- Típicamente, cuando R3, R4, R5 o R6 es arilo, heterociclilo, -(alquileo C1-C4)-arilo o (alquileo C1-C4)-heteroarilo, es fenilo, bencilo o piridilo. Típicamente, ninguno, uno o dos, preferiblemente ninguno o uno, de R3, R4, R5 y R6 es arilo, heterociclilo, -(alquileo C1-C4)-arilo o (alquileo C1-C4)-heterociclilo. Preferiblemente, no más de uno de R3, R4, R5, R6 y R7 es NO_2 , y no más de uno de R3, R4, R5, R6 y R7 es CN. R3, R4, R5 y R6 están típicamente sin sustituir.
- 20
- En una realización, R3, R4, R5 y R6 representan independientemente fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4 y donde únicamente uno o dos de R3, R4, R5 y R6 se selecciona entre fenilo, bencilo y piridilo.
- 25
- En otra realización, R3, R4, R5 y R6 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -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 más, 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 hidrógeno.
- 30
- En otra realización, R3, R5 y R6 son como se han definido anteriormente y R4 es -Het-Alq⁵-A11. Het preferiblemente representa -NR₁₂- o -O-, donde R₁₂ es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente hidrógeno. Más preferiblemente Het es -O-. Alq⁵ es un grupo alquileo C1-C4 sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo C3 (preferiblemente n-propileno). Preferiblemente Alq⁵ está sin sustituir. A11 es preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente morfolinilo. Preferiblemente A11 está sin sustituir.
- 35
- En otra realización, R5 y R6 son como se han definido anteriormente, y R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo fenilo o heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un anillo fenilo. En esta realización, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, más preferiblemente hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C4, mucho más preferiblemente tanto R5 como R6 son hidrógeno.
- 40
- Típicamente, 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 o metilo, por ejemplo hidrógeno. Cuando R7 es capaz de sustituirse, está típicamente sin sustituir.
- 50
- En una realización más, R7 representa un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un anillo fenilo. Más preferiblemente R7 representa un anillo fenilo sin sustituir. En otra realización, R7 representa -Alq⁶-L5-A12. Alq⁶ es preferiblemente un grupo alquileo C1-C4 sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo alquileo C1-C4 sin sustituir, mucho más preferiblemente metileno. L5 preferiblemente representa un grupo de fórmula -O-C(=O)-, -C(=O)- o -NR₁₃-C(=O)-, donde R₁₃ es hidrógeno o alquilo C1-C2, más preferiblemente donde R₁₃ es hidrógeno. Más preferiblemente L5 representa -O-C(=O)-. A12 es preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, mucho más preferiblemente un grupo piperazinilo. Cuando A12 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, donde los grupos alquilo y alcoxi C1-C4 están sin sustituir. Más preferiblemente, cuando A12 está sustituido, se sustituye con 1 ó 2 átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C2 o alcoxi C1-C2, más preferiblemente con 1 ó 2 grupos alquilo C1-C2, por ejemplo metilo.
- 55
- 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.
- 60
- 65

En otra realización más de la invención, el derivado de indolizínico es de fórmula (I), donde:

X es -NR8- o -O-; preferiblemente -NR8- donde R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4;
 R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
 R2 es 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 o -B3; y
 R3, R4, R5, R6 y R7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo) y alcoxi C1-C4 (por ejemplo, metoxi).

En otra realización más de la invención, el derivado de indolizínico es de fórmula (IA):



donde:

X es -NR8- o -O-; preferiblemente -NR8- donde R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4;
 R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
 R2 es 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 o -B3; y
 R4 es hidrógeno o halógeno.

En esta y otras realizaciones, cuando R1 es -A3-L3-A4, -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, -A3-L4-A8, -A3-W o -A3-L1-A9, preferiblemente A3 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un anillo fenilo o piridilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un anillo fenilo. Cuando A3 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR''', -OCOR', hidroxilo y ciano, y entre grupos alquilo C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con un grupo alcoxi C1-C4, en particular los sustituyentes en A3 se seleccionan entre los sustituyentes sin sustituir halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR''', -OCOR' y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, (alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C2), -CO₂H e hidroxilo, por ejemplo alquilo C1-C4 e hidroxilo.

Cuando R1 es -A3-L3-A4 o -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, L3 es un enlace, -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, -Alq⁴- o -SO₂-, por ejemplo -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n- o -Alq⁴-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquilenos C1-C4 sin sustituir. Cuando L3 es -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, preferiblemente Alq¹ es un grupo alquilenos C1-C3 sin sustituir, por ejemplo alquilenos C2-C3, y cada Het es igual o diferente y se selecciona entre -O- o -NR9-, donde R9 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir, por ejemplo hidrógeno o metilo. En una realización, -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s- representa -O-Alq¹-. Cuando L3 es -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, preferiblemente Alq² es alquilenos C2-C3 sin sustituir, en particular un grupo -C(Me)₂-. Cuando L3 es -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, Het es preferiblemente -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir. Más preferiblemente Het es -O- o -NH-, más preferiblemente Het es -O-. Cuando L3 es -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, Alq³ es preferiblemente un grupo alquilenos C1-C2 sin sustituir, por ejemplo un grupo -CH₂- o -CH₂CH₂-. Cuando L3 es -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, m y n son iguales o diferentes y representan cero o 1. En una realización, tanto m como n son cero y L3 puede ser -C(=O)-Het-. En otra realización, m es uno y n es cero. En una realización más, tanto m como n son 1. Cuando L3 es -Alq⁴-, Alq⁴ es preferiblemente alquilenos C1-C4 sin sustituir, por ejemplo C2-C3, más preferiblemente un grupo -C(Me)₂- o -CH₂CH₂-, más preferiblemente un grupo -C(Me)₂-.

Cuando R1 es -A3-L3-A4 o -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, preferiblemente A4 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, A4 es un grupo imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepamilo o oxazolilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A4 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno o hidroxilo, alquilenos C2-C4, -COCF₃, grupos alquilo C1-C6 o alquilo C1-C4 sustituidos con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4, por ejemplo los sustituyentes pueden seleccionarse entre átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alquilo C1-C4 o alquilo C1-C4 sustituidos con 1 ó 2 grupos alcoxi C1-C4. En una realización, A4 está sin sustituir o sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente está sin sustituir o sustituido con 1 grupo alquilo C1-C4, tal como propilo.

5 Cuando R1 es -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3 A5, -A6-L1-A7 o -A3-L1-A9, L1 es preferiblemente un enlace o un grupo -NR'¹ o -CONR'R'', donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, L1 es un enlace o un grupo -NH- o -CONR'R'', donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo. Más preferiblemente aún, L1 es un enlace.

10 Cuando R1 es -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, A5 es preferiblemente un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 12 miembros, más preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, morfolinilo, tetrahidropirranilo o piperazinilo sin sustituir o sustituido, por ejemplo un grupo morfolinilo o piridinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A5 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR', hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR' y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Cada sustituyente puede estar sin sustituir o sustituido con un grupo adicional seleccionado entre alcoxi C1-C4, -O-(alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C4) e hidroxilo. En una realización, los sustituyentes incluyen 1 ó 2 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente sustituyentes metilo.

20 Cuando R1 es -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, preferiblemente A11 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un anillo fenilo o piridilo sin sustituir o sustituido. Cuando A11 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR', hidroxilo y ciano, y entre grupos alquilo C1-C6 que están sin sustituir o sustituidos con un grupo alcoxi C1-C4, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4, (alquil C1-C4)-O-(alquilo C1-C2), -CO₂H e hidroxilo, por ejemplo alquilo C1-C4 e hidroxilo. Más preferiblemente, A11 está sin sustituir.

30 Cuando R1 es -A6-L1-A7, preferiblemente A6 es un arilo C6-C10 que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A6 es un grupo fenilo que está sustituido con un fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A6 es un grupo fenilo que está sustituido con únicamente un solo grupo heterociclilo sin sustituir de 5 a 6 miembros, mucho más preferiblemente A6 es un grupo fenilo que está sustituido con únicamente un solo grupo oxazolilo sin sustituir.

35 Cuando R1 es -A6-L1-A7, preferiblemente A7 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido, más preferiblemente un grupo piperazinilo sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente A7 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR', hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR' y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente metilo.

45 Cuando R1 es -A3-L4-A8, L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8. Cuando R1 es -A3-L4-A8, preferiblemente A8 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, más preferiblemente un grupo oxazolidinilo sin sustituir. Más preferiblemente A8 está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes sin sustituir seleccionados entre halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR', hidroxilo y ciano, en particular halógeno, alquilo C1-C6, hidroxilo, alcoxi C1-C4, -CO₂R', -CONR'R'', -OCOR' y ciano, donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C4. Los sustituyentes mucho más preferibles incluyen 1, 2 ó 3 (más preferiblemente 3) sustituyentes sin sustituir seleccionados entre alquilo C1-C4 e hidroxilo, más preferiblemente grupos metilo.

55 Cuando R1 es -A3-W, W es preferiblemente un grupo de fórmula -C(=O)-NR₁₀-S(=O)₂-R''', donde R₁₀ y R''' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2. Más preferiblemente R₁₀ es hidrógeno o metilo, mucho más preferiblemente hidrógeno. Más preferiblemente R''' es hidrógeno o metilo, mucho más preferiblemente metilo.

60 Cuando R1 es -A9, preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 8 a 12 miembros donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR₁₁), donde R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-). Más preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 8 a 12 miembros donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo C(=O). Los grupos heterociclilo preferidos de 8 a 12 miembros incluyen anillos fenilo condensados a grupos heterociclilo de 5 a 6 miembros, por ejemplo indolilo.

65 Cuando R1 es -A3-L1-A9, preferiblemente A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 átomo de carbono del anillo se ha reemplazado por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR₁₁), donde R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-). Los grupos A9

preferidos incluyen grupos dioxotiomorfolinilo, metoxiiminopiperidinilo, metoxiiminopirrolidinilo, metilenopiperidinilo, dioxoazaespirodecilo y oxadihidropirazolilo sin sustituir o sustituidos. Los grupos A9 pueden estar sin sustituir o sustituidos; más preferiblemente están sin sustituir.

5 Cuando R1 es -A10, preferiblemente A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido como se ha descrito anteriormente, más preferiblemente es tetrahidropiridoindolilo sin sustituir o sustituido. Cuando A10 está sustituido, preferiblemente está sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente con 1 ó 2 (mucho más preferiblemente 1) grupos alquilo C1-C2, en particular etilo.

10 Los compuestos preferidos son derivados de indolizínico de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es un enlace, -NR8-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;

15 R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z,

L3 es un enlace o un grupo de fórmula -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, -Alq⁴- o -SO₂-, preferiblemente un grupo de fórmula -O-Alq¹-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n- o -Alq⁴-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquilenos C1-C4 sin sustituir, m, n, r y s son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;

20 L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;

A3, A4, A5, A7 y A11 son iguales o diferentes y son grupos arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituidos;

25 A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;

A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11), donde R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);

30 A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;

W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR10-S(=O)₂-R''', donde R10 y R''' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;

35 R2 es 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, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;

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

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

B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11), donde R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);

40 (i) R3 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenos C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenos C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z, y R4 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenos C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenos C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, -Y-Z o un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, donde Het es -NR12 o -O- siendo R12 hidrógeno o alquilo C1-C4, Alq⁵ es alquilenos C1-C6 y A11 es arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, o (ii) R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido,

50 R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenos C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenos C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z;

R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo 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 -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ es un grupo alquilenos 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

Y es alquilenos C1-C8, alquenilenos C2-C8 o alquinilenos C2-C8;

Z es 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

60 R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8.

Los compuestos más preferidos son derivados de indolizínico de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

65 X es un enlace, -NR8-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;

X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;

- R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR', y -Y-Z;
- 5 R2 es 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, o halógeno;
- 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, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z;
- 10 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z;
- Y es alquileo C1-C8, alquilenilo C2-C8 o alquinileno C2-C8;
- Z es 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
- 15 R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8.
- Preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8. Más preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno. Preferiblemente X es -NH-.
- 20 Preferiblemente X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). Más preferiblemente X¹ es O.
- Preferiblemente R2 es un alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido, arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros o un grupo cicloalquilo C3-C6, por ejemplo un alquilo C1-C4, arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros. Más preferiblemente, R2 es un alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido, fenilo, un grupo heterocíclico 5 a 12 miembros o un grupo cicloalquilo C3-C6; por ejemplo un alquilo C1-C2 sin sustituir o sustituido, fenilo o un grupo heterocíclico 5 a 12 miembros. Los sustituyentes preferidos en los grupos cíclicos incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente átomos de cloro o grupos metilo. Preferiblemente cuando R2 es alquilo C1-C4 (por ejemplo, alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente metil) está sin sustituir. Los grupos heterocíclicos de 5 a 12 miembros preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo, dihidroindolilo, tetrahidropirranilo y piperidinilo, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolilo.
- 30 Preferiblemente R3 y R4 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4, o R3 y R4 forman juntos un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, o R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. Cuando R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo, preferiblemente está sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, por ejemplo hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son hidrógeno.
- 35 Preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, por ejemplo hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son hidrógeno.
- 45 Preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, alquinilo C2-C4, alcoxi C1-C4, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, mucho más preferiblemente hidrógeno.
- 50 Cuando R2 representa un grupo -B1-B2 o -B3, los compuestos preferidos son derivados de indoliznilo de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:
- 55 X es un enlace, -NR8-, -O-, -S-, -SO-, o -SO₂-;
- X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
- 60 R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
- R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
- L1 es un enlace, -NR'-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R'' o -CONR'R''-;
- 65 L2 es un grupo alquileo C1-C4 o alquilenilo C2-C4 sin sustituir o sustituido;
- L3 es un grupo de fórmula -O-Alq¹-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n- o -Alq⁴-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales

- o diferentes y representan grupos alquileo C1-C4 sin sustituir, m y n son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
 L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
 A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- 5 A2, A3, A4, A5 y A7 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros;
 A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
 A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- 10 A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11), donde R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
 A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
- 15 W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR10-S(=O)₂-R", donde R10 y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
 (i) R3 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃ o -Y-Z, y R4 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃, -Y-Z o un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, donde Het es -NR12 o -O-, siendo R12 hidrógeno o alquilo C1-C4, Alq⁵ es alquileo C1-C6 y A11 es arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, o (ii) R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido,
- 20 R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃ o -Y-Z;
 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃, -Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- 25 Y es alquileo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8;
 Z es 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
- 30 R' y R" representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8.
- 35 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8. Más preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno. Preferiblemente X es -NH-.
- 40 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). Más preferiblemente X¹ es O.
- 45 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente R1 es -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10.
- 50 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente R3 y R4 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃ donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4, o R3 y R4 forman juntos un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, o R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. Cuando R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo, preferiblemente está sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son hidrógeno.
- 55 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃ donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son hidrógeno.
- 60 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, alquino C2-C4, alcoxi C1-C4, -OR', -CO₂R', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃ donde R' y R" son
- 65

independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, mucho más preferiblemente hidrógeno.

5 Cuando R2 es un grupo -B1-B2 o -B3-, preferiblemente R8 es hidrógeno.

Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, los compuestos preferidos son derivados de indolizínilo de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

- 10 X es un enlace, -NR8-, -O-, -S-, -SO-, o -SO₂-;
 X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
 R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
 R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquénilo C2-C8, alquínilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
 15 L1 es un enlace, -NR'-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R" o -CONR'R"-;
 L2 es un grupo alquilenilo C1-C4 o alquénilo C2-C4 sin sustituir o sustituido;
 L3 es un grupo de fórmula -O-Alq¹-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n- o -Alq⁴-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquilenilo C1-C4 sin sustituir, m y n son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
 L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
 A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
 A2, A3, A4, A5 y A7 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de
 25 5 a 12 miembros;
 A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
 A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
 A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el
 30 anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11), donde R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
 A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
 W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR10-S(=O)₂-R"', donde R10 y R"' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
 35 R2 es 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, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;
 B1 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
 B2 es un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
 B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el
 40 anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR11), donde R11 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
 R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenilo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquilenilo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquénilo C2-C8, alquínilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃ o -Y-Z;
 45 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquénilo C2-C8, alquínilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃, -Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ es un grupo alquilenilo 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
 Y es alquilenilo C1-C8, alquénilo C2-C8 o alquínilo C2-C8;
 50 Z es 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, alquénilo C2-C8 o alquínilo C2-C8.

55 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alquénilo C2-C8 o alquínilo C2-C8. Más preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno. Preferiblemente X es -NH-.

60 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente X¹ es O o NOR9 donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). Más preferiblemente X¹ es O.

65

Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente R1 es -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10.

5 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente R2 es un alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido, arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Más preferiblemente R2 es un grupo alquilo C1-C2, fenilo o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido. Los sustituyentes preferidos en los grupos cíclicos incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente
10 átomos de cloro o grupos metilo. Preferiblemente cuando R2 es alquilo C1-C2 (mucho más preferiblemente metilo), está sin sustituir. Los grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolilo.

15 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo
20 C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son hidrógeno.

25 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, alquinilo C2-C4, alcoxi C1-C4, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, mucho más preferiblemente hidrógeno.

30 Cuando R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, preferiblemente R8 es hidrógeno.

Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, los compuestos preferidos son derivados de indoliznilo de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

35 X es un enlace, -NR⁸-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂;
X¹ es O o NOR⁹, donde R⁹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2,
40 -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
L1 es un enlace, -NR¹-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R'' o -CONR'R''-;
L2 es un grupo alquilenilo C1-C4 o alquenileno C2-C4 sin sustituir o sustituido;
L3 es un grupo de fórmula -O-Alq¹-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n- o -Alq⁴-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquilenilo C1-C4 sin sustituir, m y n son iguales o diferentes y representan cero
45 o 1, y Het representa -O- o -NR⁹-, donde R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
A2, A3, A4, A5 y A7 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros;
50 A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno
55 o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR¹⁰-S(=O)₂-R''', donde R¹⁰ y R''' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
R2 es 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, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;
60 B1 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
B2 es un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno
65 o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
R3 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquilenilo C1-C4)-(arilo C6-C10), -

- (alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, o -Y-Z
R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃ o -Y-Z;
- 5 R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo 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 -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- 10 Y es alquileo C1-C8, alquenileno C2-C8 o alquinileno C2-C8;
Z es 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, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8.
- 15 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8. Más preferiblemente X es -NR8- o -O- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno. Preferiblemente X es -NH-.
- 20 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4). Más preferiblemente X¹ es O.
- 25 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R1 -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10.
- 30 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R2 es un alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido, arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Más preferiblemente R2 es un grupo alquilo C1-C2, fenilo o heterociclilo 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido. Los sustituyentes preferidos en los grupos cíclicos incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente átomos de cloro o grupos metilo. Preferiblemente cuando R2 es alquilo C1-C2 (mucho más preferiblemente metilo), está sin sustituir. Los grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolilo.
- 35 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R3 representa fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R3 representa hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R3 es hidrógeno.
- 40 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son hidrógeno.
- 45 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, alquinilo C2-C4, alcoxi C1-C4, -OR', -CO₂R', CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'' o -CF₃ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, más preferiblemente hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, mucho más preferiblemente hidrógeno.
- 50 Cuando R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, preferiblemente R8 es hidrógeno.
- 55 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, los compuestos preferidos son derivados de indolizínilo de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:
- 60 X es un enlace, -NR8-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;
X¹ es O o NOR9, donde R9 es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-A4-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10;
R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
- 65 L1 es un enlace, -NR'-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'R'' o -CONR'R''-;
L2 es un grupo alquileo C1-C4 o alquenileno C2-C4 sin sustituir o sustituido;

- L3 es un grupo de fórmula $-O-Alq^1-$, $-(Alq^2)_m-C(=O)-Het-(Alq^3)_n-$ o $-Alq^4-$, donde Alq^1 , Alq^2 , Alq^3 y Alq^4 son iguales o diferentes y representan grupos alquileo C1-C4 sin sustituir, m y n son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa $-O-$ o $-NR_9-$, donde R_9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
- L4 es un grupo imino $-N=$, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
- 5 A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- A2, A3, A4, A5 y A7 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros;
- A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
- 10 A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre $>C(=O)$, $>S(=O)_2$, $>C(=NOR_{11})$, donde R_{11} es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, $>C=CH_2$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$;
- A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
- 15 W es un grupo de fórmula $-C(=O)-NR_{10}-S(=O)_2-R''$, donde R_{10} y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
- R2 es 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, halógeno o un grupo de fórmula $-B_1-B_2$ o $-B_3$;
- B1 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- 20 B2 es un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre $>C(=O)$, $>S(=O)_2$, $>C(=NOR_{11})$, donde R_{11} es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, $>C=CH_2$ o $>C(-OCH_2CH_2O-)$;
- R3 y R4 son iguales o diferentes y representan arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, - (alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-COR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'R''$, CF_3 , o $-Y-Z$
- 25 R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, $-OR'$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_3H$, $-NR'R''$, $-NR'COR'$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-COR'$, $-OCOR'$, $-CN$, $-CF_3-NSO_2R'$, $-OCONR'R''$ o $-CR'-NOR''$; y
- 30 Y es alquileo C1-C8, alquenileno C2-C8 o alquinileno C2-C8;
- Z es halógeno, cicloalquilo C3-C6, $-OR'$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SO_3H$, $-NR'R''$, $-NR'COR'$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-COR'$, $-OCOR'$, $-CN$, $-CF_3-NSO_2R'$, $-OCONR'R''$ o $-CR'-NOR''$; y
- R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8.
- 35 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente X es $-NR_8-$ o $-O-$ y R8 es hidrógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8 o alquinilo C2-C8. Más preferiblemente X es $-NR_8-$ o $-O-$ y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4, más preferiblemente R8 es hidrógeno o alquilo C1-C2, mucho más preferiblemente R8 es hidrógeno. Preferiblemente X es $-NH-$.
- 40 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente X^1 es O o NOR_9 donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C4 que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, $-CO_2H$ y $-CO_2$ (alquilo C1-C4). Más preferiblemente X^1 es O.
- 45 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente R1 es $-A_3-L_3-A_4$, $-A_3-L_1-A_4-A_5$, $-A_6-L_1-A_7$, $-A_3-L_4-A_8$, $-A_3-W$, $-A_9$, $-A_3-L_1-A_9$ o $-A_{10}$.
- 50 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente R2 es un alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido, arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros. Más preferiblemente R2 es un alquilo C1-C2 sin sustituir o sustituido; fenilo o un heterociclilo de 5 a 12 miembros. Los sustituyentes preferidos en los grupos cíclicos incluyen 1 ó 2 (más preferiblemente 1) átomos de halógeno o grupos alquilo C1-C4, más preferiblemente átomos de cloro o grupos metilo. Preferiblemente cuando R2 es alquilo C1-C2 (mucho más preferiblemente metilo), está sin sustituir. Los grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo y dihidroindolilo.
- 55 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente R3 y R4 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, $-OR'$, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, $-COR'$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'R''$ o $-CF_3$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4, o R3 y R4 forman juntos un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, o R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo sin sustituir o sustituido. Cuando R3 y R4 forman juntos un grupo fenilo, preferiblemente está sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R3 y R4 son hidrógeno.
- 60 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-
- 65 Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula $-Alq^6-L_5-A_{12}$, preferiblemente R5 y R6 son iguales o diferentes y representan fenilo, bencilo, piridilo, hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-

C8, -OR', -CO₂R', CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R" o -CF₃, donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C4. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir. Más preferiblemente, R5 y R6 son hidrógeno.

5

Cuando R7 representa arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, preferiblemente R8 es hidrógeno.

La invención proporciona específicamente los siguientes derivados de indolizina de fórmula (I), así como sus sales farmacéutica y agrícolamente aceptables:

10

2-(2-Metil-1-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida,
 2-(2-Bifenil-4-il-indolizin-3-il)-N-(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida,
 N-[4-[3-(2-Isopropil-imidazol-1-il)-propoxi]-3-metil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[3-Isopropil-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-propoxi]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 15 N-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 tetrahidropiran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-isopropil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-[3-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-
 propiónico,
 20 N-[4-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[3-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[3-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 25 N-[4-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[3-[1-(4-Isopropil-2-metil-imidazol-1-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-N-[4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida,
 N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxazol-2-il-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 30 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-[3,4,4-trimetil-oxazolidin-(2Z)-ilidenoamino]-fenil]-acetamida,
 N-(4-Metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida N-[4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-
 fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-(4-Metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 35 N-(4-[3-[(Z)-Metoxiimino]-pirrolidin-1-il]-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-(4-Metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-N-(2-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-2-oxo-acetamida,
 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-
 40 propiónico,
 5-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetil amino]-fenil]-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico,
 N-[4-[(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(2-etoxi-etil)-amino]-fenil]-2-oxo-2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-oxazol-2-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-(3-Etil-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-2-oxo-2-(2-o-tolil-indolizin-3-il)-acetamida,
 45 4-[4-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(6-fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(4-tiofen-2-il metil piperazin-1-il) fenil] acetamida,
 N-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-o-tolil-indolizin-3-il)-acetamida,
 50 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-[4-(2-piridin-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-[4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il]-piridina-3-il]-acetamida,
 N-[4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]piridin-3-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(2-Metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida,
 55 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida,
 2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-N-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il) fenil] acetamida,
 N-[4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 60 N-[4-(4-Metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-[2-(2-metil-piridin-3-il)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida,
 2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-N-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida,
 N-[3-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 N-[5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 65 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-[4-(piridina-3-sulfonil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida,
 N-[4-[4-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,

2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-{4-[4-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil}-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[(2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino]fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
5 *N*-{4-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-{4-(4-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-fenil}-acetamida,
2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
10 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
2-(2-terc-Butil-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)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-indolizin-3-il]-2-oxoacetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
15 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahidropiran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
N-{4-[(3-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil)-metil-amino]fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[(2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-amino]-etil)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
20 *N*-{4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-butil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(6-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
25 *N*-{4-[4-(4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-
acetamida,
N-{4-[4-(5-morfolin-4-il)-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-(4-hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*[1,2']-bipiridinil-4-il)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-
acetamida,
30 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
35 Ácido 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
N-{4-[4-(6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(6-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4-(2-Hidroxi-etoxi)-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
40 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-acetamida,
N-{4-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida, y
N-{4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-amino]-etil-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida.

Los siguientes compuestos probablemente también serán útiles en la invención, y pueden prepararse mediante procesos análogos a los definidos en los ejemplos que se indican a continuación:

45 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-*N*-(2-etil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-2-oxo-acetamida,
N-{4-[3-[(*Z*)-Metoximino]-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
50 *N*-{4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-{4-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-acetamida,
2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-{4-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-acetamida,
2-(2-Isopropil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-{4-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-acetamida,
2-Oxo-*N*-{4-(4-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
55 2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
2-(2-Isopropil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
N-{4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
60 2-(2-Isopropil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
N-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,
N-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-isopropil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
65 *N*-{4-[4-(4-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[4-(6-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida,

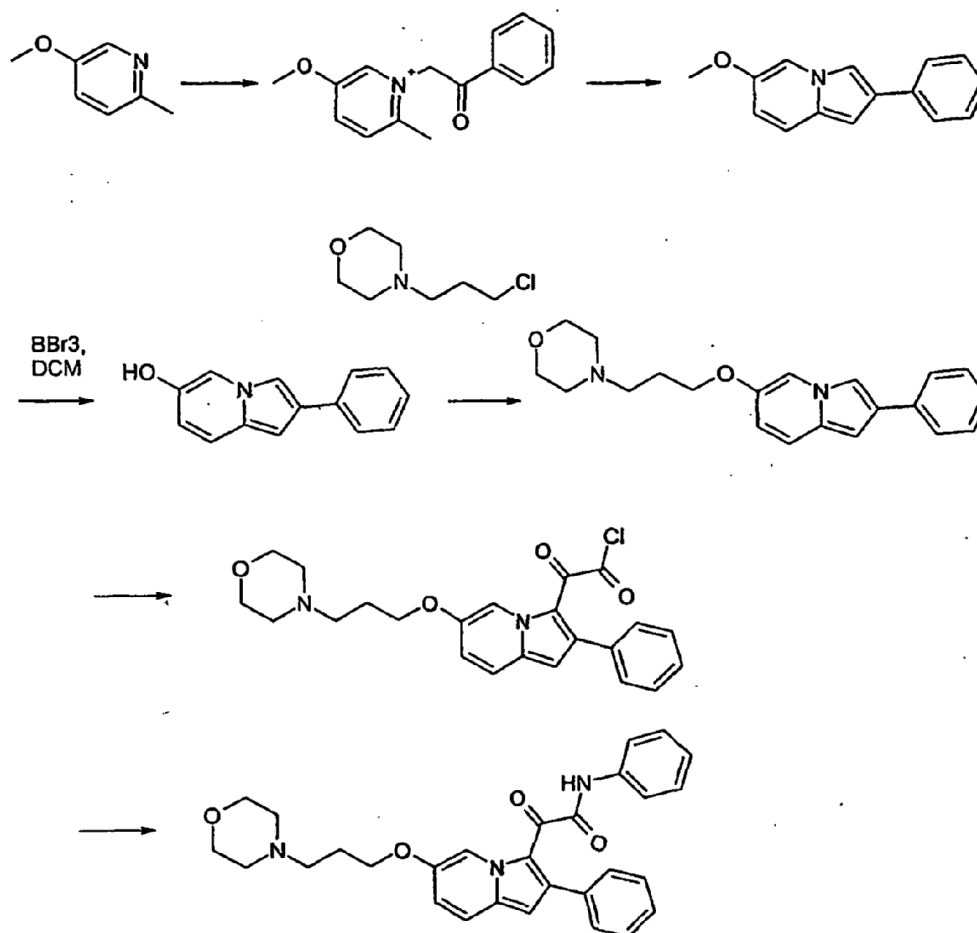
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil]-2-(7-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil]-2-(1-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
N-[4-({3-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-(5-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-
 5 acetamida,
N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-(6-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-
 acetamida,
N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-(6-metoxi-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-
 acetamida,
 10 2-(6-Cloro-2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-({3-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-
 acetamida,
N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-(7-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-
 acetamida, y
N-[4-({3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-(1-metil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-
 acetamida

y sus sales farmacéutica y agrícola mente aceptables.

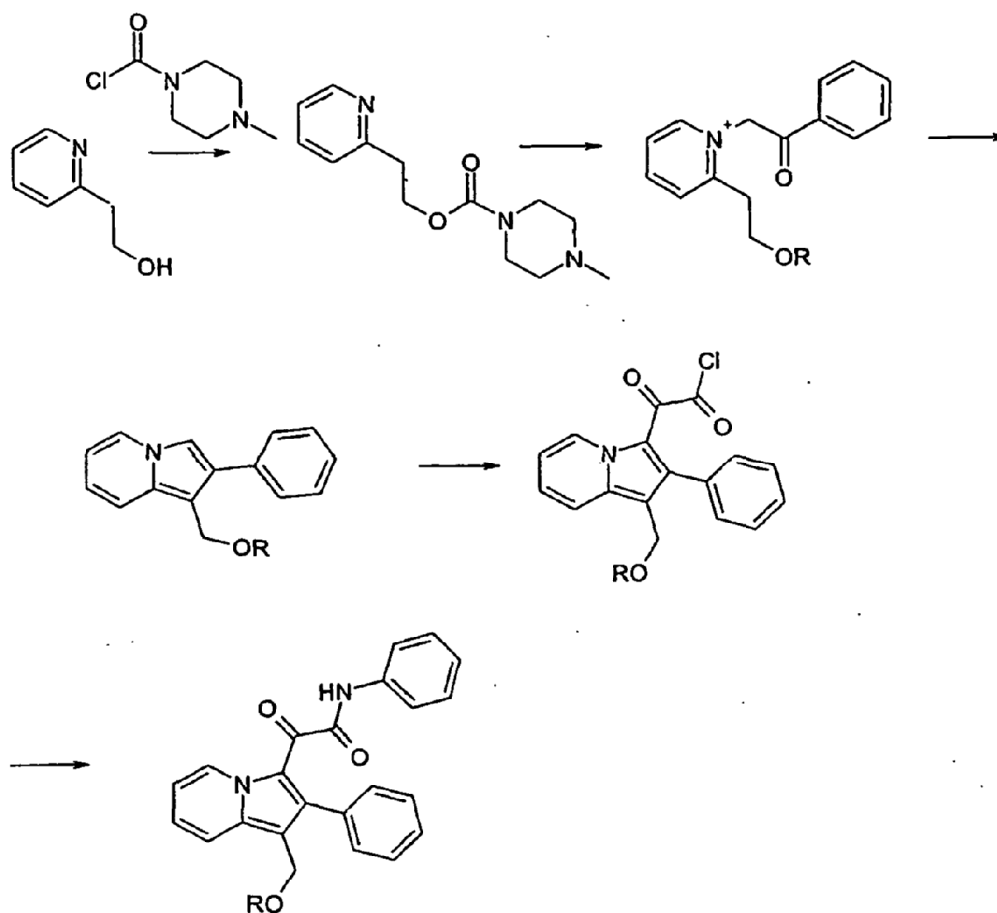
La similitud estructural de estos compuestos con respecto a los otros compuestos particularmente preferidos también significa que probablemente tendrán el mismo efecto farmacológico.

Por lo tanto, esquemas y procesos adecuados para su producción, con referencia a la sección de ejemplos que se indica a continuación, son:

(a) 2-[6-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-2-fenil-indolizin-3-il]-2-oxo-*N*-fenil-acetamida

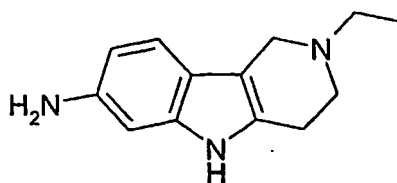


El material de partida, 5-metoxi-2-metilpiridina, está disponible en el mercado. La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina). La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 3 requiere el reactivo tribromuro de boro en diclorometano. La Etapa 4 es análoga al Ejemplo de Referencia 101 con 4-(3-Cloro-propil)-morfolina. La Etapa 5 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 6 es análoga al Ejemplo 1 (acoplamiento de anilina con cloruro de ácido).

(b) 2-Fenil-3-fenilaminoxalil-indolizin-1-ilmetil éster del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

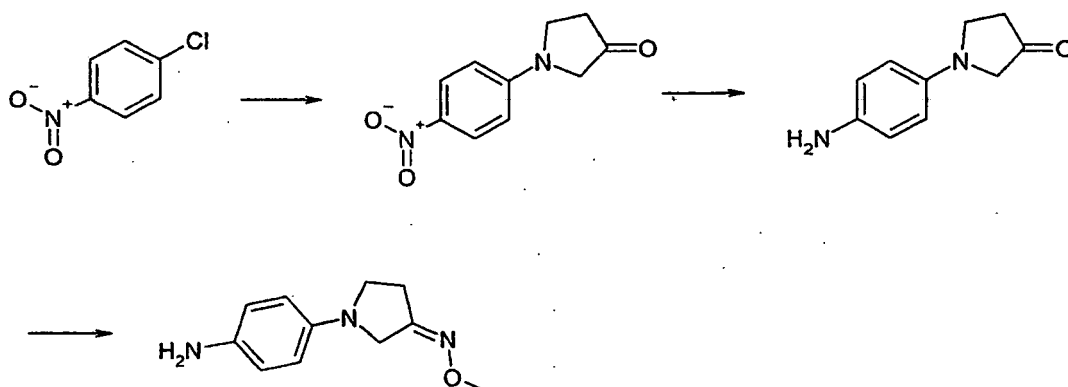
- 5 Los materiales de partida, 2-piridin-2-il-etanol y cloruro de 4-metil-piperazin-1-carbonilo, están disponibles en el mercado. La Etapa 1 describe una preparación de carbamato con trietilamina/DCM. La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina). La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 4 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 5 es análoga al Ejemplo 1 (acoplamiento de anilina con cloruro de ácido).

10

(c) 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-N-(2-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-2-oxo-acetamida

- 15 Este material de partida para preparar este compuesto se prepara de acuerdo con Synthetic Communications (2003), 33 (21), 3707-3716. Después se acopla con un cloruro de ácido preparado en el Ejemplo de Referencia 308, de acuerdo con el Ejemplo 1.

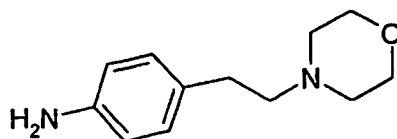
(d) N-[4-{3-[(Z)-Metoxiimino]-pirrolidin-1-il}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida



5 La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 61. La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 166, que describe una reducción de níquel Raney del grupo nitro. La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 247 (preparación de oxima). La preparación del compuesto final es análoga al Ejemplo 1.

(e) N-[4-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

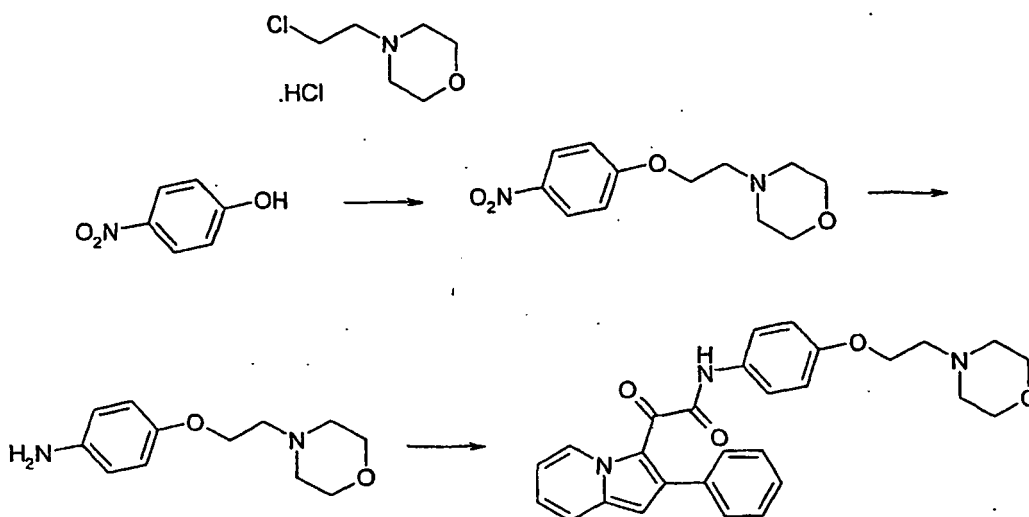
10



El material de partida, 4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenilamina, está disponible en el mercado. Después, el compuesto final se prepara en una etapa mediante un proceso análogo al Ejemplo 1.

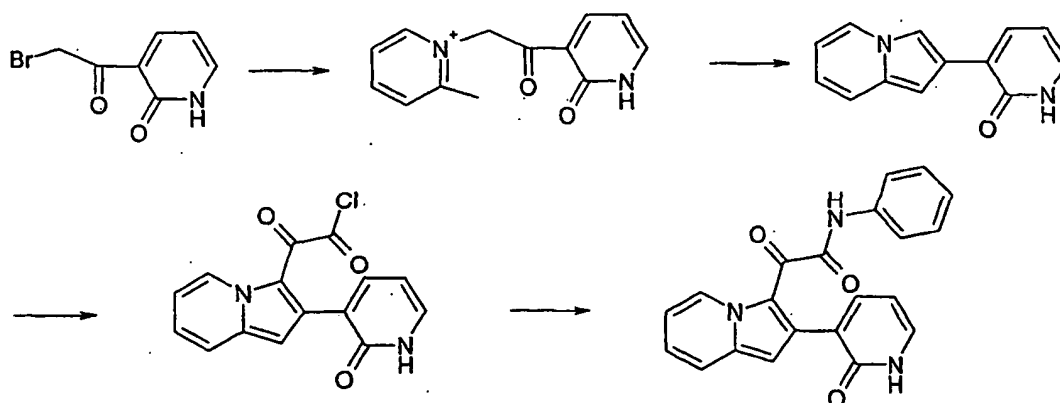
15

(f) N-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida



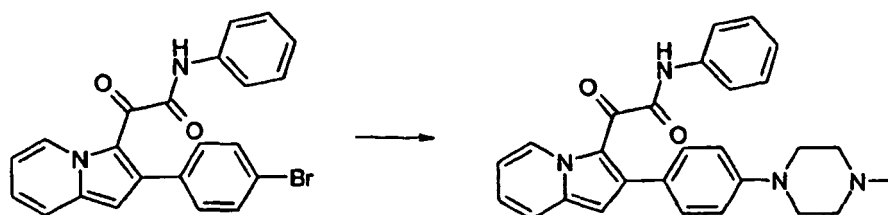
20 El material de partida, clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina, está disponible en el mercado. La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 101 (alquilación de fenol). La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 166, que describe una reducción de níquel Raney del grupo nitro. La Etapa 3 es análoga al Ejemplo 1.

(g) 2-Oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-indolizin-3-il]-N-fenil-acetamida



5 El material de partida, 3-(2-bromo-acetil)-1H-piridin-2-ona, está disponible en el mercado. La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina). La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 4 es análoga al Ejemplo 1.

10 (h) 2-[2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-indolizin-3-il]-2-oxo-N-fenil-acetamida



15 El material de partida puede prepararse a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 297, cloruro de [2-(4-bromo-fenil)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo, y anilina. La Etapa 1 describe una reacción de Buchwald, por ejemplo con *N*-metilpiperazina, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), carbonato de cesio y DMF/tolueno a 100 °C.

Son compuestos adicionalmente preferidos de la invención:

20 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-N-[6-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-2-oxo-acetamida,

y sales farmacéutica y agrícolamente aceptables del mismo.

25 Los siguientes compuestos probablemente también son útiles en la invención, y pueden prepararse mediante procesos análogos a los definidos en los ejemplos que se indican a continuación:

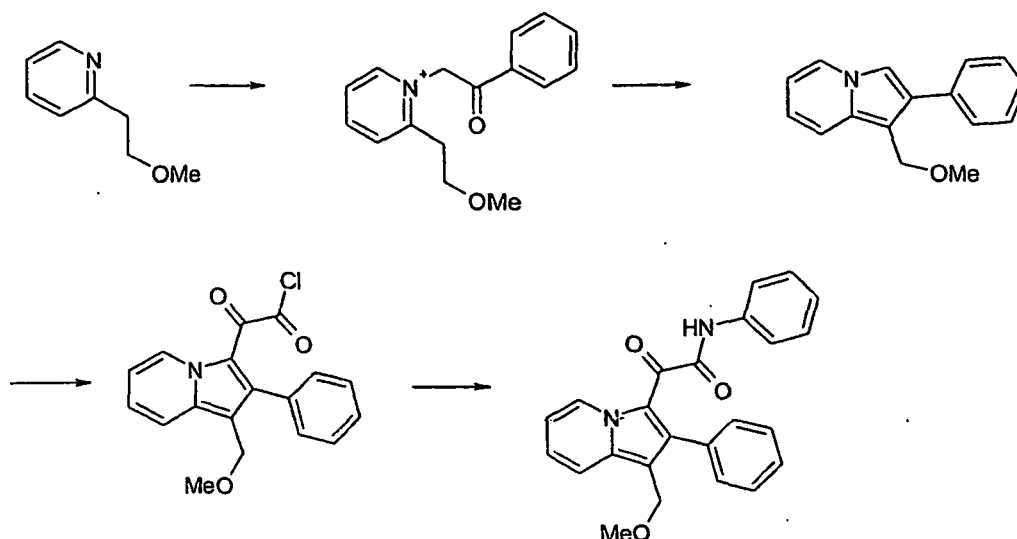
30 *N*-[4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-piridin-3-il-indolizin-3-il)-N-[4-(3,3,4,4-tetrametil-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida,
 2-[2-(2-Amino-pirimidin-5-il)-indolizin-3-il]-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-acetamida, y
 2-[2-(2-Metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-indolizin-3-il]-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-acetamida,

y sales farmacéutica y agrícolamente aceptables de los mismos.

35 La similitud estructural de estos compuestos con respecto a los otros compuestos particularmente preferidos también significa que probablemente tienen el mismo efecto farmacológico.

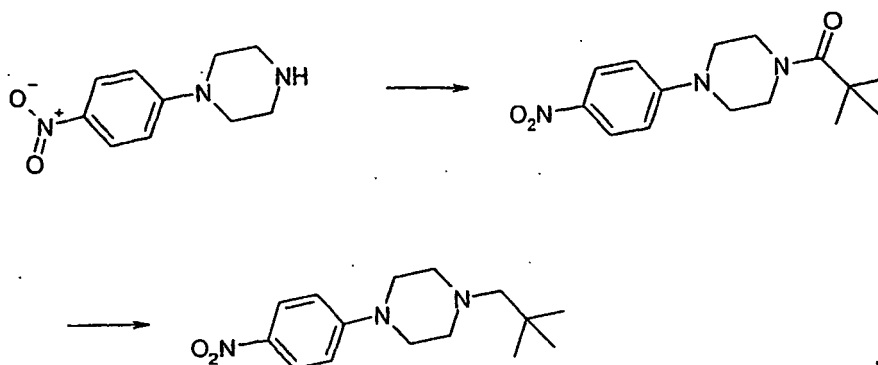
Son esquemas sintéticos adicionalmente útiles para su uso en la producción de compuestos de la invención:

(a) 2-(1-Metoximetil-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-N-fenil-acetamida



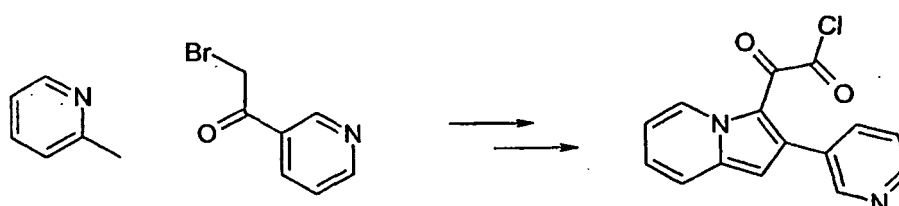
5 El material de partida, 2-(2-metoxi-etil)-piridina, está disponible en el mercado. La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina). La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 4 es análoga al Ejemplo 1 (acoplamiento de anilina con cloruro de ácido).

10 (b) N-[4-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

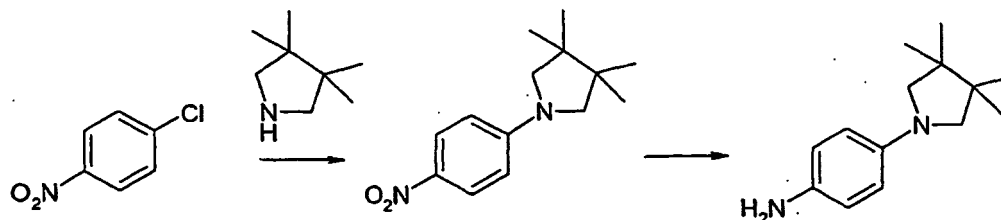


15 El material de partida, 1-(4-nitro-fenil)-piperazina se prepara de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 14, que requiere un desplazamiento de amina en el 1-cloro-4-nitrobenceno. La Etapa 1 requiere los reactivos cloruro de pivaloilo, trietilamina y DCM. La Etapa 2 requiere los reactivos borohidruro sódico, eterato de trifluoruro de boro y THF. La finalización de la síntesis (no se muestra en el esquema) requiere reducción con níquel Raney del grupo nitro que corresponde al Ejemplo de Referencia 166 seguido de acoplamiento de anilina con cloruro de ácido como se describe en el Ejemplo 1,

20 (c) 2-Oxo-2-(2-piridin-3-il-indolizin-3-il)-N-[4-(3,3,4,4-tetrametil-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida



La Etapa 1 es análoga al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina). La Etapa 2 es análoga al Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo).

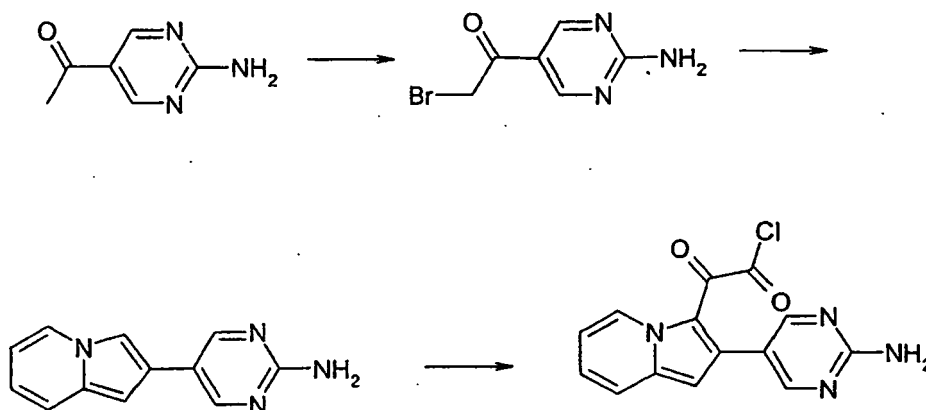


5

La Etapa 5 es análoga al Ejemplo de Referencia 61 (3,3-4,4-tetrametilpirrolidina es un compuesto conocido). La Etapa 6 es análoga al Ejemplo de Referencia 166, que describe una reducción de níquel Raney del grupo nitro. La etapa de acoplamiento final es análoga al Ejemplo 1.

10

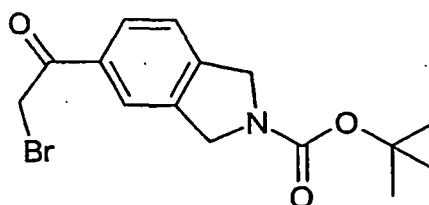
(d) 2-[2-(2-Amino-pirimidin-5-il)-indolizin-3-il]-N-(4-oxazol-2-il-fenil-2-oxo-acetamida



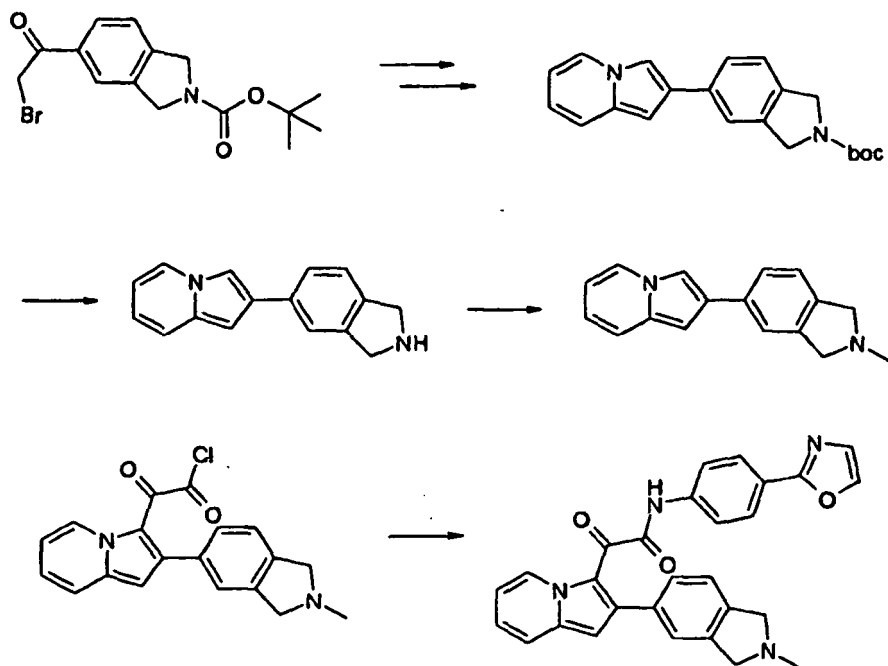
15 El material de partida, 1-(2-amino-pirimidin-5-il)-etanona, está disponible en el mercado. La Etapa 1 es una etapa de bromación análoga al Ejemplo de Referencia 104. La Etapa 2 es una alquilación de piridina de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 264 seguido de una ciclación de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 279. La Etapa 3 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 4 (no mostrada en el esquema anterior) es análoga al Ejemplo 1, que describe un acoplamiento de anilina con un cloruro de ácido.

20

(e) 2-[2-(2-Metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-indolizin-3-il]-N-(4-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-acetamida



25 El éster terc-butílico del ácido 5-(2-bromo-acetil)-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboxílico es un compuesto conocido, como se muestra en el documento WO-A-2005/095403.



Las Etapas 1 y 2 (la sal del intermedio no se muestra en el esquema) son análogas al Ejemplo de Referencia 264 (alquilación de piridina) y el Ejemplo de Referencia 279 (ciclación en bicarbonato acuoso). La Etapa 3 requiere los reactivos ácido trifluoroacético/DCM. La Etapa 4 requiere los reactivos formaldehído/ácido fórmico (procedimiento de Eschweiler-Clarke). La Etapa 5 es análoga al Ejemplo de Referencia 294 (reacción con cloruro de oxalilo). La Etapa 6 es análoga al Ejemplo 1. Nota: la anilina requerida es un compuesto conocido, como se muestra en Rosenbaum y col., J. Am. Chem. Soc. (1942), 64, 2444-5.

10 Pueden usarse compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros. Para que no quede ninguna duda, los compuestos de la invención, si se desea, pueden usarse en forma de solvatos. Además, para despejar cualquier duda, los compuestos de la invención pueden usarse en cualquier forma tautomérica.

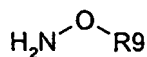
15 Como se usa en este documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, benenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como alquil aminas, aralquil aminas y aminas heterocíclicas.

25 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 ejemplos de profármacos adecuados incluyen 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. Se conocerán otros métodos adecuados por los expertos en la técnica. Los profármacos adicionalmente adecuados incluyen aquellos en los que un átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula (I) se cuaterniza mediante la adición de un grupo éster o éster alquílico. Por ejemplo, el átomo de nitrógeno de un grupo amina o un 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.

Las sales adecuadas de los compuestos de la invención incluyen las que se mencionan en este documento como ejemplos de sales farmacéutica y agrícolamente aceptables.

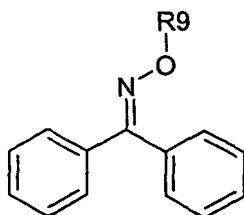
35 Un derivado de fórmula (I), donde X¹ = NOR₉, puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), donde X¹ = O, y un compuesto de fórmula (A), donde R₉ se ha definido anteriormente en este documento. Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferiblemente, el disolvente es etanol y la base es hidróxido potásico. Típicamente, la reacción se calienta a reflujo.

40



(A)

Un compuesto de fórmula (A) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (B) con ácido clorhídrico conc., donde R9 se ha definido anteriormente en este documento. Típicamente, la reacción se calienta a reflujo durante una noche.

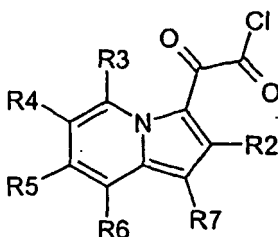


(B)

Un compuesto de fórmula (B) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (C) con difenilmetanona oxima. En el compuesto de fórmula (C), Hal se define como un átomo de halógeno, típicamente cloro o bromo, y R9 se ha definido anteriormente en este documento. Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferiblemente, el disolvente es DMSO o acetonitrilo y la base es hidróxido potásico o carbonato potásico. La temperatura requerida para que se produzca la reacción depende de los reactivos usados.



Un derivado de fórmula (I), donde X1 = O, puede prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (III), donde R1 y X son como se han definido anteriormente en este documento. 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 que los reactivos se añaden y después se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. Los compuestos de fórmula (III) están disponibles típicamente a partir de fuentes comerciales, o pueden prepararse mediante métodos conocidos. En lo sucesivo en este documento se proporcionan detalles de la síntesis de ciertos compuestos de fórmula (III).

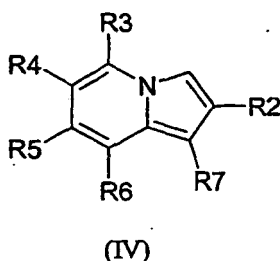


(II)

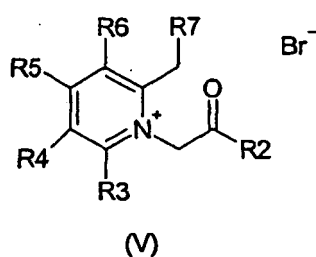


(III)

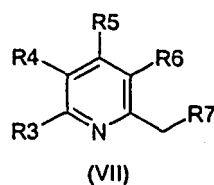
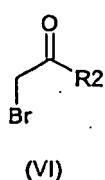
Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), donde R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido anteriormente en este documento, preferiblemente con cloruro de oxalilo. Típicamente la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico. Preferiblemente,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



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

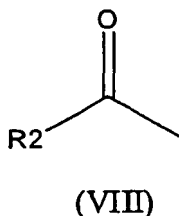


10 Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI), donde R2 se ha definido anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (VII), donde R3, R4, R5, R6, R7 son como se han definido anteriormente en este documento. Típicamente, la reacción tiene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



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

20



25 Muchos de los materiales de partida a los que se hace referencia en las reacciones que se han descrito anteriormente están disponibles en fuentes comerciales o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

30 Los compuestos de la invención tienen actividad antifúngica. Por consiguiente, pueden usarse en un método para tratar un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad fúngica, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un derivado de indolizínilo de fórmula (I) o (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los derivados de indolizínilo 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.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por hongos, por ejemplo un Ascomiceto. Más preferentemente la enfermedad comprende una infección por un organismo seleccionado de entre los géneros

5 *Absidia; Acremonium; Alternaria; Aspergillus; Bipolaris; Blastomyces; Blumeria; Candida; Cladosporium; Coccidioides; Colletotrichum; 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.*

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

Preferentemente la enfermedad comprende una infección por un organismo seleccionado de entre las especies

15 *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;*

20 *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;*

25 *Scedosporium prolificans; Scopulariopsis brevicaulis; Trichophyton mentagrophytes; Trichophyton interdigitale; Trichophyton rubrum; Trichosporon asahii; Trichosporon beigelii; y Ustilago maydis.*

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

30 Ejemplos de enfermedades fúngicas, que pueden prevenirse o tratarse utilizando los compuestos de la invención, incluyen tanto infecciones sistémicas como superficiales. Las enfermedades fúngicas incluyen enfermedades fúngicas invasivas causadas por especies de *Aspergillus* y *Candida* tales como aspergilosis y candidiasis, pero también las formas locales de estas infecciones. Los compuestos de la invención son particularmente útiles contra

35 enfermedades producidas por especies de *Aspergillus*, para los que se necesita un fármaco fungicida con menos toxicidad que la anfotericina. La invención también proporciona el tratamiento para enfermedades dermatológicas.

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

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

Ejemplos de enfermedades sistémicas que se pueden prevenir o tratar utilizando los compuestos de la invención incluyen: candidiasis sistémica; aspergilosis pulmonar; por ejemplo, en pacientes inmunosuprimidos tales como los

45 receptores de médula ósea o pacientes con SIDA; aspergilosis sistémica; meningitis criptocócica; mucomicosis rinocerebral; blastomicosis; histoplasmosis; coccidiomicosis; paracoccidiomicosis; lobomicosis; sporotricosis; cromoblastomicosis; feohifomicosis; zigomicosis; criptococosis y esporotricosis diseminada.

Ejemplos de infecciones superficiales que se pueden prevenir o tratar utilizando los compuestos de la invención

50 incluyen: tiña, pie de atleta, tiña ungulum (infección de las uñas); candidiasis de la piel, boca o vagina; y candidiasis mucocutánea crónica.

Ejemplos de enfermedades o afecciones que están causadas por hongos o en las que los hongos exacerbaban una

55 respuesta alérgica, y que se pueden prevenir o tratar utilizando los compuestos de la invención, incluyen asma broncopulmonar alérgica (ABPA); asma, rinosinusitis y sinusitis.

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 contiene típicamente hasta un 85% pp de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta el 50% pp de un

60 compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos. Cuando pueden existir isómeros ópticos de un compuesto de la invención, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen típicamente un isómero óptico sustancialmente puro.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación. Por tanto, se

65 pueden administrar vía oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral,

sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o por técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar como supositorios, Los compuestos se pueden administrar por inhalación en forma de aerosol por medio de un inhalador o nebulizador.

5 Un compuesto de la invención se formula típicamente para su administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas sólidas pueden contener, junto al principio activo, agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrina 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 magnésico o cálcico, y/o polietilén glicoles; agentes aglutinantes; por ejemplo, almidones, goma arábiga,
10 gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato almidón sodio; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, las sustancias no tóxicas e inactivas farmacológicamente que se utilizan en las formulaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de maneras conocidas, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, granulado, compresión,
15 revestimiento de azúcar, o revestimiento con una película.

Las dispersiones líquidas para administración vía 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.
20

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilén glicol; agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.
25

Las soluciones para infusión o intravenosas pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril y agentes solubilizantes, por ejemplo ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas acuosas, estériles.
30

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 desde 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, según la actividad del compuesto específico, la edad, el peso y las afecciones del sujeto a tratar, el tipo y gravedad de la enfermedad y la frecuencia y vía de administración. Preferentemente, los niveles de dosificación diarios son desde 0,05 mg a 2 g, preferentemente de 0,1 mg a 10 mg. El compuesto de la invención se administra típicamente al paciente en una cantidad no tóxica.
35

La presente invención también proporciona un procedimiento para controlar una enfermedad fúngica de una planta, que comprende la aplicación en la localización de la planta de un derivado de la fórmula (I) o la fórmula (IA) o una sal del mismo aceptable en agricultura.
40

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, aplicarse en las semillas de las plantas, al medio (por ejemplo, en el suelo o el agua) en el que crecen las plantas, o en el follaje de las plantas.
45

Ejemplos de enfermedades fúngicas de las plantas que se pueden controlar utilizando los compuestos de la invención incluyen enfermedades fúngicas producidas 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*;
50 *Plasmopara viticola*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Trichophyton rubrum*; y *Ustilago maydis*.

La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo aceptable en agricultura, y un vehículo o diluyente aceptable en agricultura. Dicha composición agrícola contiene típicamente hasta un 85% pp del compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta un 50% pp de un compuesto de la invención.
55

Las sales aceptables en agricultura incluyen sales con los ácidos agrícolamente aceptables, tanto ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o ácido nítrico como ácidos orgánicos tales como el cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, o ácido p-toluensulfónico. Las sales también se pueden formar con bases aceptables en agricultura 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 preferida aceptable en agricultura es la sal hidrocloreuro.
60

65

Los compuestos de la invención pueden aplicarse en combinación con diluyentes o vehículos inertes, como en aerosoles acuosos, gránulos y formulaciones en polvo, según la práctica establecida en la técnica. Un aerosol acuoso se prepara normalmente mezclando una formulación en polvo humectable o un concentrado emulsionable de un compuesto de la invención con una cantidad relativamente grande de agua para formar una dispersión.

5 Los polvos humectables pueden comprender una mezcla íntima dividida finamente de un compuesto de la invención, un vehículo sólido inerte y un agente activo de superficie. El vehículo sólido inerte normalmente se elige de entre las arcillas atapulgitas, las arcillas de caolín, arcillas montmorillonitas, tierras de diatomeas, silicio finamente dividido y silicatos purificados. Los agentes tensioactivos eficaces, que tienen capacidad de humedecer, penetrar y dispersar
10 normalmente están presentes en una formulación de polvo humectable en proporciones desde el 0,5 al 10 por ciento por peso. Entre los agentes activos de superficie que se utilizan habitualmente para este fin están las ligninas sulfonadas, naftalensulfonatos y naftalensulfonatos condensados, alquilbencensulfonatos, alquilsulfatos y agentes tensioactivos no iónicos tales como los productos de condensación del óxido de etileno con alquilfenoles.

15 Los concentrados emulsionables pueden comprender una solución de un compuesto de la invención en un vehículo líquido que es una mezcla de un disolvente miscible en agua y un agente tensioactivo, incluyendo un emulsionante. Disolventes útiles incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como xileno, alquilnaftalenos, destilados del petróleo, disolventes terpenos, disolventes eteralcoholes y ésteres orgánicos. Los agentes emulsionantes, dispersantes y humectantes adecuados se pueden seleccionar de las mismas clases de productos que se emplean
20 en la formulación de polvos humectables.

Las formulaciones fungicidas contienen deseablemente del 0,1 por ciento al 95 por ciento por peso del compuesto de la invención y del 0,1 al 75 por ciento de un vehículo o agente tensioactivo inerte. La aplicación directa a las
25 semillas vegetales antes de sembrarlas se puede conseguir en algunos casos mezclando o bien un compuesto sólido molido de la invención o una formulación en polvo con las semillas para obtener un revestimiento sustancialmente uniforme que es muy delgado y representa solo el uno o dos por ciento por peso o menos, con respecto al peso de la semilla. En algunos casos, sin embargo, se emplea convenientemente como vehículo un disolvente no fitotóxico tal como el metanol para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención sobre la superficie de la semilla.

30 Cuando un compuesto de la invención se va a aplicar al suelo, para protección antes de la germinación, a veces son más convenientes las formulaciones granulares o en polvo que los aerosoles. Una formulación granular típica comprende un compuesto de la invención disperso en un vehículo inerte tal como tierra arcillosa gruesa, o arcilla que se ha convertido en gránulos por tratamiento de una superficie rodante del material en polvo con una cantidad
35 de líquido en un cilindro de granulación. En el proceso habitual de preparación de formulaciones granulares, se pulveriza una solución del principio activo sobre los gránulos mientras se agitan con un aparato de mezcla adecuado, después de lo cual se secan los gránulos con una corriente de aire mientras se somete a agitación continua. Las formulaciones en polvo normalmente emplean esencialmente los mismos diluyentes inertes que los polvos humectables y los gránulos, pero se mezclan bien en forma de polvo y no suelen contener emulsionantes.
40 Los polvos pueden contener algunos agentes activos de superficie para facilitar la distribución uniforme del principio activo en la formulación y para mejorar la uniformidad y la adhesión del polvo que cubre las semillas y las plantas. La dispersión coloidal en el aire de las formulaciones se evita normalmente incorporando una pequeña cantidad de un material aceitoso o ceroso en la formulación para producir la aglomeración de las partículas de tamaño coloidal. De esta manera el polvo se puede aplicar a las semillas o plantas sin la generación de un aerosol contaminante del aire.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no se pretende que limiten el ámbito de la invención. A este respecto, es importante entender que el ensayo particular utilizado en la sección de Ejemplos se ha diseñado únicamente para proporcionar una indicación de la actividad antifúngica. Hay muchos ensayos disponibles para determinar tal actividad, y por tanto, un resultado negativo en cualquier ensayo particular no es determinante.
50

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1: Tetrahidro-piran-4-carbonitrilo

55 A una solución de tetrahidro-piran-4-ona (2,0 g, 20,0 mmol) e isocianuro de tosil metilo (5,06 g, 25,9 mmol) en dimetoxietano (15 ml) se le añadió etanol (1,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butóxido potásico (5,57 g, 49,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h, y después se calentó a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. El sólido resultante se lavó con dimetoxietano (3 x 15 ml), y los filtrados combinados se evaporaron para dar un compuesto en bruto que se purificó
60 por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60-120 usando acetato de etilo al 10-12% en hexano para proporcionar tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (1,05 g, 47%) en forma de un líquido de color amarillo claro.

Ejemplo de Referencia 2: Tetrahidropiran-4-carbaldehído

65 A una solución de tetrahidro piran-4-carbonitrilo (1,0 g, 9,0 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 10,8 ml, 10,8 mmol, 1 M en tolueno) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C

durante 1 hora y después se dejó calentar a t.a. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar tetrahidropiran-4-carbaldehído (530 mg, 52%).

5

Ejemplo de Referencia 3: Éster dietílico del ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico

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. Se añadió gota a gota bis(2-cloroetil)éter (12 ml, 102 mmol) y toda la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, se enfrió a 10 °C antes de añadir otra porción de etóxido sódico recién preparado en etanol [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 fases 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.

10

15

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

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 productos 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 fases 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.

20

25

Ejemplo de Referencia 5: Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

Se calentó ácido tetrahidro-piran-4,4-dicarboxílico (2,3 g, 13,2 mmol) a 178 °C-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.

30

Ejemplo de Referencia 6: Éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-2-il)-acético

Se añadió gota a gota n-butil litio (23% en hexano, 13,2 ml, 47,3 mmol) a una solución fría (-70 °C) de 2-cloro-6-metil-piridina (5,0 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó durante 30 min a -70 °C. Se añadió lentamente carbonato de dietilo (5,75 ml, 47,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -70 °C antes del calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200), usando acetato de etilo al 9% en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-2-il)-acético (2,21 g, 28%) en forma de un aceite.

35

40

Ejemplo de Referencia 7: (6-cloro-piridin-2-il)-etanol

Una solución de éster etílico del ácido (6-cloro-piridin-2-il)-acético (1,8 g, 9,05 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota complejo de borano-dimetilsulfóxido (4,35 ml, 45,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente antes del calentamiento a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30% en cloroformo como eluyente para proporcionar (6-cloro-piridin-2-il)-etanol (0,76 g, 54%) en forma de un líquido.

50

55

Ejemplo de Referencia 8: 1-Óxido de 2-cloro-piridina

Se añadió gota a gota 2-cloropiridina (5,0 g, 44,3 mmol) a una solución agitada de ácido meta-cloroperbenzoico al 75% (15,2 g, 66,2 mmol) en cloroformo (35 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se vertió sobre hielo-agua, se neutralizó con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo y se secó a alto vacío para proporcionar 1-óxido de 2-cloro-piridina (2,13 g, 37%) en forma de un sólido.

60

65

Ejemplo de Referencia 9

El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 8:

Ejemplo	Compuesto
9	1-óxido de 2,4,6-trimetil-piridina

5

Ejemplo de Referencia 10: 1-óxido de 2-cloro-6-metil-piridina

Se añadió lentamente una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (20 ml, 0,176 mol) en una solución de 2-cloro-6-metilpiridina (5,0 g, 39,4 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) mientras que la mezcla se mantuvo por debajo de 20 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85-90 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se neutralizó con una solución fría de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-óxido de 2-cloro-6-metil-piridina (5,43 g, 96,5%) en forma de un aceite.

15

Ejemplo de Referencia 11: 5-Bromo-2-nitro-piridina

Se añadió gota a gota una solución de 2-amino-5-bromo-piridina (5 g, 28,9 mmol) en ácido sulfúrico conc. (10 ml) a una mezcla fría (0 °C) de peróxido de hidrógeno (10 ml, 38%) y ácido sulfúrico conc. (10 ml). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante una noche, después se vertió en agua enfriada con hielo y se filtró. El filtrado se basificó con hidróxido potásico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 5-bromo-2-nitro-piridina (4,2 g, 72%).

20

Ejemplo de Referencia 12: 4-Feniloxazol

25

Una solución de bromuro de fenacilo (4 g, 20,1 mmol) y formiato amónico (4,4 g, 70,35 mmol) en ácido fórmico (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de color rojo intenso se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se basificó con una solución diluida de hidróxido sódico. Ésta se extrajo con acetato de etilo (x 3), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 20%-éter de petróleo, para proporcionar 4-feniloxazol (1 g, 34%) en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidifica a -20 °C.

30

Ejemplo de Referencia 13: 4-(4-Nitrofenil)oxazol

35

Se disolvió 4-feniloxazol (1 g, 6,89 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a 0 °C. Se añadió una solución fría de una mezcla de nitración (preparada añadiendo 3 ml de ácido nítrico conc. a 5 ml de ácido sulfúrico conc. enfriado con hielo) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La solución resultante se vertió en agua enfriada con hielo dando un precipitado de color blanco, que se filtró y se lavó minuciosamente con agua. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir 4-(4-nitro-fenil)-oxazol (550 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco.

40

Ejemplos de Referencia 14 a 16

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 13:

45

Ejemplo	Compuesto
14	5-Nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona
15	2-Cloro-4-nitro-piridina-1-óxido
16	2-Cloro-6-metil-4-nitro-piridina-1-óxido

Ejemplo de Referencia 17: 2-Cloro-4-nitro-piridina

Se añadió tricloruro de fósforo (4,2 ml, 48,7 mmol) a una solución de 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-piridina (1,70 g, 9,74 mmol) en cloroformo seco (25 ml) a t.a. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante una noche. La reacción se enfrió a t.a., después se vertió sobre hielo, se basificó a entre pH 7-8 con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El secado a alto vacío proporcionó 2-cloro-4-nitro-piridina (1,2 g, 78%) en forma de un sólido.

55

Ejemplo de Referencia 18: Cloruro de piridin-3-sulfonilo

Una mezcla de ácido piridina-3-sulfónico (3 g, 18,8 mmol), pentacloruro de fósforo (6,04 g, 29,0 mmol) y oxicluro de fósforo (15 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. El exceso de oxicluro de fósforo se evaporó a presión

60

reducida, el residuo se inactivó con hielo y se repartió entre agua y éter dietílico. El pH de la fase acuosa se ajustó mediante la adición de bicarbonato sódico sólido a pH 7-8, después la capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una solución sat. de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se secó a alto vacío para proporcionar cloruro de piridina-3-sulfonilo (2,83 g, 85%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 19: 2,6-dimetil-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

Se añadió gota a gota trietilamina (1,69 ml, 12,2 mmol) a una solución de 4-hidroxi-2,6-dimetilpiridina (0,50 g, 4,07 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (1,0 ml, 6,10 mmol) seguido de una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (4 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato sódico (4 x 50 ml) y salmuera (4 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 10:hexano como eluyente para proporcionar 2,6-dimetil-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,82 g, 79%) en forma de un líquido de color pardo claro.

Ejemplo de Referencia 20: 4-(2-Benciloxi-etoxi)-2-cloro-piridina

Se añadió en porciones hidruro sódico (50% en aceite mineral; 0,54 g, 11,35 mmol) a una solución de 2-benciloxietanol (1,72 g, 11,4 mmol) en THF (15 ml) a t.a. en una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, se añadió 2-cloro-4-nitro-piridina (1,20 g, 7,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante vertido lentamente sobre hielo y se concentró para retirar el disolvente orgánico. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 5%-25% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(2-benciloxi-etoxi)-2-cloro-piridina (1,91 g, 96%) en forma de un líquido oleoso.

Ejemplos de Referencia 21 a 24

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 20:

Ejemplo	Reactante	Compuesto
21	1-óxido de 2-cloro-6-metil-4-nitropiridina	1-óxido de 2-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-piridina
22	2-Cloropiridina	2-(Piridin-2-iloxi)-etilamina
23	2-Cloro-5-nitro-piridina/malonato de dietilo	éster etílico del ácido 4-metoxi-2-(5-nitro-piridin-2-il)-2-oxo-butírico
24	1-óxido de 2-cloro-6-metil-4-nitro-piridina	1-óxido de 2-cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridina

Ejemplo de Referencia 25: Ácido (4-nitro-fenoxi)-acético

Se añadió 4-nitro-fenol (5,0 g, 36 mmol) a una suspensión agitada de hidruro sódico (3,13 g; 55% en aceite mineral; 71,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió ácido bromoacético (6,0 g, 43,2 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se extrajo con una solución de bicarbonato sódico y la solución acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH ~3 para proporcionar un precipitado de color blanco, que se filtró y se secó al vacío para dar ácido (4-nitro-fenoxi)-acético (3,5 g, 45%).

Ejemplo de Referencia 26: 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) y sulfato ácido 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 capa 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 27

El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 26:

Ejemplo	Compuesto
27	1-Cloro-2-metoximetil-4-nitro-benceno

Ejemplo de Referencia 28: 5-Nitro-2-metilpiridina

5 A éster dietílico del ácido 2-(5-nitro-piridin-2-il)-malónico (12,0 g, 42,5 mmol) se le añadió ácido sulfúrico ac. frío al 20% (120 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción enfriada se añadió a una solución diluida fría de hidróxido sódico y el pH se ajustó a pH ~10. Los extractos orgánicos se extrajeron con diclorometano (x 4), después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró para proporcionar 2-metil-5-nitro piridina (5,0 g, 83%) en forma de un sólido de color pardo.

10 Ejemplo de Referencia 29: (4,6-Dimetil-piridin-2-ilmetil)-(4-nitro-fenil)-amina

a) Preparación de (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metanol

15 Se añadió anhídrido trifluoroacético (20 ml) a 1-óxido de 2,4,6-trimetil-piridina (2,0 g, 14,6 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano, para proporcionar (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metanol (1,0 g, 50%) en forma de un líquido de color pardo oscuro.

20 b) Preparación de 4,6-dimetil-piridina-2-carbaldehído

25 Se añadió dióxido de manganeso (3,17 g, 36,5 mmol) a una solución de (4,6-dimetil-piridin-2-il)-metanol (1,0 g, 7,30 mmol) en cloroformo (30 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró sobre celite, con lavado con más cantidad de cloroformo. El filtrado se evaporó 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-piridina-2-carbaldehído (0,5 g, 51%) en forma de un líquido de color pardo claro.

30 c) Preparación de (4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-(4-nitro-fenil)-amina

35 Se añadió p-nitroanilina (0,51 g, 3,7 mmol) a una solución de 4,6-dimetil-piridina-2-carbaldehído (0,5 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C seguido de ácido sulfúrico y agua (1 ml:1 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,47 g, 7,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de carbonato sódico, 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 18%/hexano como eluyente para proporcionar (4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-(4-nitro-fenil)-amina (0,35 g, 37%).

40 Ejemplo de Referencia 30: N-(2-Isopropil-4-nitro-fenil)-acetamida

45 Se añadió 2-isopropil anilina (10 g, 74 mmol) a anhídrido acético enfriado con hielo (75 ml) y se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (10 ml, 159 mmol) y la masa de la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min más. Después, se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido resultante se añadió a una solución de hidróxido potásico (12 g) en una mezcla de agua (115 ml) y etanol absoluto (25 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido se retiró por filtración y se lavó minuciosamente con agua para proporcionar N-(2-isopropil-4-nitro-fenil)-acetamida (4,3 g, 26%) en forma de un sólido.

50 Ejemplo de Referencia 31: 2-Isopropil-4-nitro-fenilamina

55 Se disolvió N-(2-isopropil-4-nitro-fenil)-acetamida (3 g, 13,5 mmol) en etanol absoluto (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico 5 N (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a t.a. y después se concentró al vacío para retirar el etanol. La mezcla se basificó con una solución diluida de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 17%/éter de petróleo para proporcionar 2-isopropil-4-nitro-fenilamina (2,1 g, 85%).

60 Ejemplo de Referencia 32: 2-Isopropil-4-nitro-benzonitrilo

Se disolvió 2-isopropil-4-nitro-fenilamina (1,0 g, 5,55 mmol) en ácido clorhídrico 5 N (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de nitrito sódico (0,96 g, 13,9 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con hielo-agua, añadiéndose después el filtrado a una solución previamente preparada y enfriada (0 °C) de CuCN (0,82 g, 9,16 mmol) y NaCN (0,68 g, 13,9 mmol) en

agua. Esta mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h, y después se añadió acetato de etilo y la mezcla se basificó con una solución de amoníaco. Las sales de cobre precipitadas se retiraron por filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 4%/éter de petróleo para producir 2-isopropil-4-nitro-benzonitrilo (440 mg, 42%).

Ejemplo de Referencia 33: 2-Isopropil-4-nitrofenol

Se disolvió 2-isopropil-4-nitro-fenilamina (2,5 g, 13,9 mmol) en ácido sulfúrico al 10% (25 ml) y a ésta se le añadió en porciones nitrito sódico (1,64 g, 23,8 mmol) durante 15 min a 0 °C. La solución diazotizada se añadió a agua en ebullición y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió a t.a. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-isopropil-4-nitro fenol (2 g, 80%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 34: 5-Bromo-2-cloro-piridina

a) Preparación de 6-cloro-piridin-3-ilamina

Se hidrógeno 2-cloro-5-nitro-piridina (15 g, 94,9 mmol) sobre níquel Raney (2 g) en metanol (200 ml) a 482,63 kPa (70 psi) y t.a. durante 26 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar 6-cloro-piridin-3-ilamina (10,4 g, 83%).

b) Preparación de 5-bromo-2-cloro-piridina

Se disolvió lentamente 6-cloro-piridin-3-ilamina (15 g, 117 mmol) con agitación constante en una solución al 48% de HBr (50 ml) a t.a. y después la solución se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (8,9 g, 129 mmol) en agua fría (25 ml) a -10 °C con agitación constante durante 2 h seguido gota a gota de una solución de bromuro de cobre (I) (25 g, 176 mmol) en HBr al 48% (40 ml). Después, la mezcla se agitó a t.a. hasta que finalizó. La mezcla se neutralizó con carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo al 1%/éter de petróleo para proporcionar 5-bromo-2-cloro-piridina (11,1 g, 49%).

Ejemplo de Referencia 35: Ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico

Se disolvió 2-isopropil-4-nitro-benzonitrilo (0,4 g, 2,10 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió ácido sulfúrico al 80% (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días y después el dioxano se evaporó a presión reducida. El residuo se basificó con una solución diluida de hidróxido sódico y se lavó con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico (0,23 g, 52%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 36: Ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico

a) Preparación de 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propionitrilo

Se añadió hidróxido sódico (12,3 g, 0,30 mol) a (4-nitrofenil)-acetoneitrilo (10 g, 61,7 mmol) e hidróxido de tetrabutilamonio (6,4 g, 24,7 mmol) en una mezcla de DCM (50 ml) y agua (12 ml). Cuando se hubo formado una solución transparente, ésta se enfrió a 0 °C y se añadió yodometano (70 g, 0,49 mol), después la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 12 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM, y después la fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el producto en bruto. Éste se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 6%/hexano que proporcionó 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propionitrilo (8 g, 68%).

b) Preparación de ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico

Se calentó 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propionitrilo (1 g, 5,26 mmol) a reflujo en ácido sulfúrico al 50% (10 ml) durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua enfriada con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución diluida de hidróxido sódico, después la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. a pH 2 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (1 g, 91%).

Ejemplo de Referencia 37: Ácido 2-metil-2-(3-nitrofenil)-propiónico

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 36.

Ejemplo de Referencia 38: 2-Bromo-etil éster del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico

Se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 41 mmol) a ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico (1 g, 4,78 mmol) y se calentó a 90 °C durante una noche. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó para dar un cloruro de ácido en bruto que se disolvió en acetonitrilo (8 ml). A éste se le añadió 2-bromoetanol (0,41 ml, 5,78 mmol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, después la capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico, 2-bromo-etil éster (0,99 g, 65,5%).

Ejemplo de Referencia 39: 2-Bromo-etil éster del ácido 2-metil-2-(3-nitro-fenil)-propiónico

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 38.

Ejemplo de Referencia 40: 2-Bromo-etil éster del ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico

Una mezcla de ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico (0,23 g, 1,10 mmol), 2-bromoetanol (1,0 ml, 14,1 mmol) y ácido sulfúrico conc. (0,2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 7%/éter de petróleo, para proporcionar 2-bromo-etil éster del ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico (0,24 g, 69%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 41: 5-(4-Nitro-fenil)-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico

a) Preparación de éster metílico del ácido (4-nitrofenil)-propiónico

Se añadió 1-yodo-4-nitrobenceno (2,5 g, 10 mmol) a una solución de trietilamina (2,0 g, 20 mmol) en THF (40 ml). Se añadieron PdCl₂ (PPh₃)₂ (0,14 g, 0,20 mmol), yoduro cuproso (0,076 g, 0,40 mmol) y propiolato de metilo (3,4 g, 40 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., el disolvente se evaporó, y el compuesto en bruto se disolvió en diclorometano. Los extractos orgánicos se filtraron para retirar el material insoluble, y el filtrado se lavó con agua y una solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido (4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 59%) en forma de un sólido de color blanco.

b) Preparación de 5-(4-nitrofenil)-isoxazol-3-ol

Se añadió una solución de éster metílico del ácido (4-nitrofenil)-propiónico (1,2 g, 5,8 mmol) en etanol (15 ml) a una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (1,2 g, 17,5 mmol) en NaOH al 10% (17 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a t.a. La reacción se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico conc. a pH 2 y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 5-(4-nitrofenil)-isoxazol-3-ol (0,6 g, 50%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

c) Preparación de 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico

Se añadió cloruro de dietil carbamoilo (0,5 g, 3,6 mmol) a una solución agitada de 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-ol (0,5 g, 2,4 mmol) en piridina (6 ml) a t.a. y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo que después se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La trituración con tolueno proporcionó 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico (0,44 g, 59%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo de Referencia 42: N*1*-(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 al residuo se le añadió agua. 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 43: 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 (0,6 g, 2,35 mmol) en diglima (2 ml) se le añadió N*1*-(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 44: Metil-(4-nitro-fenil)-amina

- 5 Se añadió 1-cloro-4-nitro-benceno (5,0 g, 31,7 mmol) al exceso de solución acuosa de metilamina (40%, 30 ml) y se calentó en una bomba a presión durante 16 h. La masa de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró por filtración un sólido. El filtrado se evaporó a sequedad y los sólidos combinados se purificaron por la trituración con pentano para proporcionar metil-(4-nitro-fenil)-amina (4,5 g, 93%) en forma de un sólido.

10 **Ejemplo de Referencia 45: Ácido 3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propiónico**

- 15 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 por lavado 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 46: Preparación de ácido (4-nitro-fenilamino)-acético

- 20 Se añadió glicina (5,31 g, 70,8 mmol) a una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-benceno (5,0 g, 35,4 mmol) y bicarbonato sódico (5,94 g, 70,8 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (60 ml) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad para proporcionar ácido (4-nitro-fenilamino)-acético (5,0 g, 72%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 47

- 30 El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 46:

Ejemplo	Compuesto
46	(4-Nitrofenil)-[2-piridin-2-iloxi)-etil]-amina

Ejemplo de Referencia 48: Ácido [metil-(4-nitro-fenil)-amino]-acético

- 35 Una solución de ácido (4-nitro-fenilamino)-acético (1,3 g, 6,6 mmol) en ácido fórmico (5 ml) y formaldehído (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 N, dando un de pH ~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La concentración al vacío proporcionó ácido [metil-(4-nitro-fenil)-amino]-acético (1,2 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo.

40 **Ejemplo de Referencia 49: Ácido [(4-nitro-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-acético**

- 45 Se añadió hidruro sódico (1,48 g, 55% en aceite mineral; 34,1 mmol) a una solución de ácido (4-nitro-fenilamino)-acético (2,0 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió anhídrido trifluoroacético (6,9 g, 34,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético diluido a pH ~6. Se extrajo con acetato de etilo, lavándose después la capa orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 2% en cloroformo como eluyente dio ácido [(4-nitro-fenil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-acético (2,1 g, 64%) en forma de un sólido de color amarillo.

50

Ejemplos de Referencia 50 a 52

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 49:

Ejemplo	Compuesto
50	2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)- <i>N</i> -[2-(piridina-2-iloxi)-etil]-acetamida
51	<i>N</i> -[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-ilamino)-etil]-2,2,2-trifluoro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-acetamida
52	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro- <i>N</i> -(4-nitro-fenil)-acetamida

55

Ejemplo de Referencia 53: 1-metil-4-(4-nitro-2-oxazol-2-il-fenil)-piperazina

a) Preparación de 2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-5-nitro-benzamida

- 60 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (14 ml, 192 mmol) a una solución de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico (10 g,

49,6 mmol) en cloroformo (150 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a t.a., se concentró al vacío y se secó a alto vacío para producir cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo (10 g, 91,7%) en forma de un sólido. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente trietilamina (19 ml, 136 mmol) a una solución de aminoacetaldehído dimetil acetal (5,43 ml, 50,0 mmol) en DCM seco (20 ml) a 0 °C. Se suspendió cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo (10 g, 45,5 mmol) en DCM seco (30 ml) y se añadió durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a t.a., se agitó durante una noche y después se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo, después con éter dietílico y finalmente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (gradiente del 2% al 40%) para proporcionar 2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-5-nitro benzamida (8,3 g, 63%) en forma de un sólido de color amarillo.

b) Preparación de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-oxazol

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones pentóxido de fósforo (0,98 g, 6,90 mmol) a una suspensión de 2-cloro-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)-5-nitro-benzamida (0,5 g, 1,73 mmol) en ácido metanosulfónico (5 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 140-145 °C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El secado al vacío adicional dio 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-oxazol (0,366 g, 94%) en forma de un sólido.

c) Preparación de 1-metil-4-(4-nitro-2-oxazol-2-il-fenil)-piperazina

Se calentó 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-oxazol (0,366 g, 1,63 mmol) en *N*-metilpiperazina (15 ml) a reflujo durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar y el exceso de *N*-metilpiperazina se destiló a alto vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El secado a alto vacío dio 1-metil-4-(4-nitro-2-oxazol-2-il-fenil)-piperazina (0,328 g, 70%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 54 a 58

El compuesto que se indica a continuación se preparó de manera análoga a la etapa A del Ejemplo de Referencia 53 (anterior):

Ejemplo	Compuesto
54	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-2-(4-nitrofenoxi)-acetamida
55	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-3-(4-nitrofenil)-propionamida
56	<i>N</i> -(4,6-dimetil-piridin-2-il)-2-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-acetamida
57	<i>N</i> -{[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-carbamoi]-metil}-2,2,2-trifluoro- <i>N</i> -(4-nitro-fenil)-acetamida
58	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)- <i>N</i> -metil-3-[metil-(4-nitro-fenil)-amino]-propionamida

Ejemplo de Referencia 59: *N*-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-2-(4-nitro-fenilamino)-acetamida

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (56 mg, 1,34 mmol) a una solución de *N*-{[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-carbamoi]-metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-nitro-fenil)-acetamida (550 mg, 1,34 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 h. El pH se ajustó a aproximadamente pH 6 mediante la adición de ácido acético. El metanol se evaporó al vacío para producir un residuo sólido, que se agitó en agua y se filtró para proporcionar *N*-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-*N*-metil-2-(4-nitro-fenilamino)-acetamida (350 mg, 53%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 60: 2,4-dimetil-6-[4-(4-nitro-fenil)-buta-1,3-dienil]-piridina

Se añadieron 2,4,6-trimetilpiridina (2,24 ml, 16,9 mmol) y acetato sódico (0,92 g, 11,3 mmol) a una solución de trans-4-nitrocinnamaldehído (1,0 g, 5,64 mmol) en anhídrido acético (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h, después se llevó a temperatura ambiente y se inactivó con una solución al 5% de bicarbonato sódico (40 ml). El compuesto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente para proporcionar 2,4-dimetil-6-[4-(4-nitro-fenil)-buta-1,3-dienil]-piridina (800 mg, 51%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 61: 4-(4-Nitro-fenil)-tiomorfolina

Una solución de 1-cloro-4-nitrobenceno (1,5 g, 9,5 mmol) y tiomorfolina (1,0 g, 9,7 mmol) en *n*-butanol se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que en la trituración con agua dio un sólido. Éste se retiró por filtración y se lavó minuciosamente con agua y después con una pequeña cantidad de éter de petróleo. Esto dio un sólido que se recrystalizó en etanol para producir 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina (1,6 g,

76%).

Ejemplos de Referencia 62 a 65

5 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 61:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
62	1-(4-Nitro-fenil)-piperidin-4-ona
63	1-(5-Nitro-piridin-2-il)-piperazina
64	1-(6-Nitro-piridin-3-il)-piperazina
65	1-(4-Nitro-fenil)-[1,4]-diazepano

Ejemplo de Referencia 66: 2-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-etanol

10 Una mezcla de 2-cloro-4-bromo-piridina (6,0 g, 31,3 mmol) y 2-amino-etanol (15,3 g, 250 mmol) en diglima (30 ml) se calentó a 120 °C durante 30 h. Después de dejar enfriar, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó repetidamente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 2-(5-bromo-piridin-2-ilamino)-etanol (6,0 g, 89%).

Ejemplo de Referencia 67: 2-(6-cloro-piridin-2-ilamino)-etanol

15 Se añadió 2-amino-etanol (0,82 g, 13,5 mmol) a una solución de 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo que se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar 2-(6-cloro-piridin-2-ilamino)-etanol (2,3 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco.

20

Ejemplo de Referencia	Compuesto
68	2-[(6-Cloro-piridin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol

Ejemplo de Referencia 69: 1,1-Dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina

25 Se añadió peróxido de hidrógeno (0,2 g, 5,5 mmol) a una solución de 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina (0,5 g, 2,2 mmol) en ácido acético (3 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, y después la fase orgánica se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 20%/cloroformo, para proporcionar 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina (0,155 g, 27%).

30

Ejemplo de Referencia 70: 4-Metileno-1-(4-nitrofenil)-piperidina

35 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,07 g, 3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 2,5 M de n-BuLi (1,6 ml, 4 mmol) a -70 °C. La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 15 min y después se enfrió una vez más a -70 °C. Se añadió una solución de 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (396 mg, 1,8 mmol) en THF (10 ml) y después la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración a sequedad proporcionó 4-metileno-1-(4-nitrofenil)-piperidina (240 mg, 61%) en forma de un sólido.

40

Ejemplo de Referencia 71: 8-(4-Nitrofenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano

45 Una mezcla de 1-(4-nitrofenil)-4-piperidona (0,6 g, 2,7 mmol), etilenglicol (0,3 ml, 5,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,1 g en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que no se produjo más acumulación de agua. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La concentración a presión reducida proporcionó 8-(4-nitrofenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano (0,48 g, 66%).

Ejemplo de Referencia 72: Bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(6-cloro-piridin-2-il)-amina

50 A una solución de 2-[(6-cloro-piridin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol (1,5 g, 6,92 mmol) e imidazol (2,3 g, 33,8 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl, 3,1 g, 20,5 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y se agitó durante 4 h a t.a. La mezcla de reacción se inactivó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(6-cloro-piridin-2-il)-amina (2,1 g, 68%) en forma de un aceite de color pardo.

55

Ejemplos de Referencia 73 a 74

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 72:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
73	[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(6-cloro-piridin-2-il)-amina
74	2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-6-cloro-piridina

5

Ejemplo de Referencia 75: 2-(2-Bromo-etil)-piridina

A una solución enfriada con hielo de 2-piridin-2-il-etanol (1 g, 8,1 mmol) en éter dietílico (20 ml) se le añadió tribromuro de fósforo recién destilado (0,75 g, 2,7 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 5 horas más. La mezcla de reacción se vertió en un exceso de solución enfriada de bicarbonato y se extrajo con diclorometano (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-bromo-etil)-piridina (0,87 g, 58%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 76: 2-Furan-2-il-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

a) Preparación de éster etílico del ácido furan-2-il-acético

Se añadieron yodo acetato de etilo (12,0 g, 56,0 mmol), furano (76,3 g, 112 mmol) y $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7,8 g, 28,0 mmol) a DMSO (100 ml). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30% (19,1 g, 56,0 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 h mientras se calentaba a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando éter al 8%/éter de petróleo como eluyente proporcionó éster etílico del ácido furan-2-il-acético (3,3 g, 38%) en forma de un aceite.

b) Preparación de 2-furan-2-il-etanol

A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,62 g, 21,4 mmol) en éter a 0 °C se le añadió gota a gota éster etílico del ácido furan-2-il-acético (3,3 g, 21,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución sat. de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-furan-2-il-etanol (1,68 g, 70%) en forma de un aceite.

c) Preparación de 2-furan-2-il-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución agitada de 2-furan-2-il-etanol (1,6 g, 14,0 mmol) en una mezcla de piridina (5 ml) y cloroformo (15 ml) se le añadió cloruro de para-toluenosulfonilo (5,5 g, 28,0 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, una solución sat. de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró, y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 10%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-furan-2-il-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (2,0 g, 32%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 77: 1-Furan-2-ilmetil-4-(4-nitrofenil)-piperazina

A una solución de 1-(4-nitrofenil)-piperazina (0,6 g, 2,89 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron fufaraldehído (0,41 g, 4,31 mmol), ácido acético (3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante media hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,27 g, 4,31 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 5%/cloroformo como eluyente proporcionó 1-furan-2-ilmetil-4-(4-nitrofenil)-piperazina (0,45 g, 54%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplos de Referencia 78 a 81

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 77 usando los materiales de partida apropiados:

60

Ejemplo	Compuesto
78	1-(4-Nitrofenil)-4-tiofen-2-ilmetil piperazina
79	1-Furan-2-ilmetil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina
80	1-(5-Nitro-piridin-2-il)-4-tiofeno-2-ilmetil piperazina
81	1-(4-Nitrofenil)-4-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-piperazina

Ejemplo de Referencia 82: 2,6-Dimetil-4-[1-(4-nitrofenil)-piperidin-4-il]morfolina

5 A una solución enfriada con hielo de 1-(4-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (400 mg, 1,8 mmol) en ácido acético se le añadieron cis-2,6-dimetil-morfolina (0,32 ml, 2,68 mmol) y cianoborohidruro sódico (220 mg, 3,50 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se dejó enfriar y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución al 5% de hidróxido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 2,6-dimetil-4-[1-(4-nitrofenil)-piperidin-4-il]-morfolina (500 mg, 86%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 83

15 El compuesto que se indica a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 82 usando los materiales de partida apropiados:

Ejemplo	Compuesto
83	4-[1-(4-Nitrofenil)-piperidina-4-il]-morfolina

Ejemplo de Referencia 84: N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-N'-(4-nitro-fenil)-oxalamida

20 a) Preparación de éster etílico del ácido N-(4-nitro-fenil)-oxalámico

Se añadió lentamente cloruro de etil oxalilo (5,4 g, 36,2 mmol) a una solución fría (0 °C) de 4-nitroanilina (5 g, 36,2 mmol) y trietilamina (7,3 g, 72 mmol) en THF (15 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 2 N; la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar éster etílico del ácido N-(4-nitro-fenil)-oxalámico (4,9 g, 57%).

30 b) Preparación de N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-N'-(4-nitro-fenil)-oxalamida

Una solución de éster etílico del ácido N-(4-nitro-fenil)-oxalámico (4,9 g, 20,5 mmol), trietilamina (4,2 g, 41 mmol) y 2-amino-4,6-dimetilpiridina (2,5 g, 20,5 mmol) en tolueno seco (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, y un precipitado se filtró y se lavó con agua. El secado al vacío proporcionó N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-N'-(4-nitro-fenil)-oxalamida (4,8 g, 74%).

Ejemplo de Referencia 85: 2,2-Dimetil-1-[4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

40 A una solución agitada de 1-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (3,00 g, 14,4 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (2,91 g, 28,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de pivaloilo (1,90 g, 15,9 mmol) a t.a. y la solución resultante se agitó durante 15 min. La reacción se interrumpió con una solución sat. de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se lavó con éter de petróleo para proporcionar 2,2-dimetil-1-[4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (2,50 g, 59%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Referencia 86: 1-(2,2-Dimetil-propil)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina

50 A una solución de 2,2-dimetil-1-[4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona (1,0 g, 3,42 mmol) en THF (10 ml) se le añadió BH₃·DMS (0,6 ml, 6,84 mmol) a t.a. y después la reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió, se interrumpió con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-(2,2-dimetil-propil)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (0,5 g, 52,5%).

Ejemplos de Referencia 87 a 92

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 86:

Ejemplo	Compuesto
87	(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina
88	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)- <i>N'</i> -(4-nitrofenil)-etano-1,2-diamina (preparación alternativa, por reducción de <i>N</i> -(4,6-dimetil-piridin-2-il)- <i>N'</i> -(4-nitro-fenil)-oxalamida)
89	(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[3-(4-nitrofenil)-propil]-amina
90	<i>N'</i> -(4,6-dimetil-piridin-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N'</i> -(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina
91	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N'</i> -(4-nitro-fenil)-etano-1,2-diamina
92	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N'</i> -(4-nitro-fenil)-propano-1,3-diamina

Ejemplo de Referencia 93: *N*-(4-Nitro-benzoil)-metanosulfonamida

5 Una solución de cloruro de *p*-nitrobenzoílo (0,925 g, 5,0 mmol) y metanosulfonamida (0,465 g, 4,9 mmol) en DCM seco (10 ml) se enfrió a 0 °C. A ésta se le añadió trietilamina (1,48 g, 14,7 mmol), después la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de Referencia 94: (4-Nitrofenil)-(3,4,4-trimetil-oxazolidin-2-ilideno)-amina

10 a) Preparación de 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-(4-nitro-fenil)-tiourea

Una solución de isotiocianato de 4-nitro-fenilo (4 g, 22,2 mmol) y 2-amino-2-metil-propan-1-ol (1,9 g, 21,3 mmol) en THF se agitó durante una noche a t.a. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se trituró con éter para dar 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-(4-nitro-fenil)-tiourea (3,8 g, 66%).

b) Preparación de (4,4-dimetil-oxazolidin-2-ilideno)-(4-nitro-fenil)-amina

20 A una solución de 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-(4-nitro-fenil)-tiourea (3,25 g, 12 mmol) en THF se le añadió hidróxido sódico acuoso 0,5 M (60,4 ml, 30,2 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,52 g, 13,2 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar (4,4-dimetil-oxazolidin-2-ilideno)-(4-nitro-fenil)-amina (2,7 g, 95%).

25 c) Preparación de (4-nitrofenil)-(3,4,4-trimetil-oxazolidin-2-ilideno)-amina

30 A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,2 g de 50% en aceite mineral, 4,2 mmol) en THF se le añadió (4,4-dimetil-oxazolidin-2-ilideno)-(4-nitro-fenil)-amina (1 g, 4,25 mmol), se agitó durante 30 min a t.a. seguido de la adición de yodometano (0,71 g, 5,0 mmol). Después de 6 horas más a t.a., la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con 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 60-120) usando acetato de etilo al 15%/éter de petróleo como eluyente para dar (4-nitro fenil)-(3,4,4-trimetil-oxazolidin-2-ilideno)-amina (0,7 g, 66%).

Ejemplo de Referencia 95: (4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(2-etoxi-etil)-(4-nitro-fenil)-amina

40 A una suspensión agitada de hidruro sódico (50% en aceite mineral, 0,9 g, 37,6 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 2-(4-nitrofenil)-4,4-dimetil-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amina (4,42 g, 18,8 mmol) y se agitó durante 30 min a t.a. Se añadió 1-bromo-2-etoxi-etano (3,45 g, 22,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a t.a., se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 15%/éter de petróleo como eluyente proporcionó (4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(2-etoxi-etil)-(4-nitrofenil)-amina (0,8 g, 13%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 96: 1-(1-Etil-propil)-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

50 A una solución de 1-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (2,2 g, 10,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (2,9 g, 21 mmol) y 3-bromopentano (4,8 g, 31,7 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante seis horas. La DMF se retiró al vacío para dar un residuo que se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 1-(1-etil-propil)-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (550 mg, 19%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplos de Referencia 97 a 99

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 96:

Ejemplo	Compuesto
97	1-(4-Nitrofenil)-4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazina
98	1-(2-Furan-2-il-etil)-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina
99	1-(2-Furan-2-il-etil)-4-(4-nitrofenil)-piperazina

Ejemplo de Referencia 100: Tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzoico

a) Preparación de cloruro de 2-hidroxi-4-nitro-benzoilo

5 Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,6 ml, 22 mmol) a una solución de ácido 4-nitrosalicílico (1,0 g, 5,46 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C. La mezcla se llevó a reflujo y se mantuvo durante 5 h. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó para dar cloruro de 2-hidroxi-4-nitro-benzoilo (0,82 g, 75%).

10 b) Preparación de tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzoico

Se añadió en porciones cloruro de 2-hidroxi-4-nitro-benzoilo (0,82 g, 4,07 mmol) en THF (15 ml) a una solución de 4-hidroxitetrahidropirano (0,8 ml, 8,1 mmol) en piridina (4 µl) a 0 °C seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP). La mezcla se mantuvo durante una noche a 40-50 °C, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo que se trituró con una mezcla de DCM y éter de petróleo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2-15%) para dar tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzoico (0,32 g, 29%).

Ejemplo de Referencia 101: 1-(3-Cloro-propoxi)-2-metil-4-nitro-benceno

A una solución agitada de 2-metil-4-nitrofenol (1,0 g, 6,5 mmol) y carbonato potásico (1,8 g, 13,0 mmol) en acetonitrilo se le añadió 1-cloro-3-yodopropano (1,2 g, 5,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a t.a. y se filtró, lavándose adicionalmente los sólidos con acetonitrilo. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(3-cloro-propoxi)-2-metil-4-nitro-benceno (700 mg, 52%) en forma de un aceite.

Ejemplos de Referencia 102 y 103

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 101:

Ejemplo	Compuesto
102	1-(3-Cloro-propoxi)-2-isopropil-4-nitro-benceno
103	1-(2-Bromo-etoxi)-4-nitro-benceno

Ejemplo de Referencia 104: 2,4-Dimetil-6-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]piridina

Una mezcla de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridina (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 105

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 104:

Ejemplo	Compuesto
105	2,6-Dimetil-4-[2-(4-nitro-fenoxi)-etoxi]-piridina

Ejemplo de Referencia 106: 2-Isopropil-1-[3-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-propil]-1H-imidazol

50 A una solución agitada de hidruro sódico al 50% (200 mg, 4 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 1-(3-cloro-propoxi)-2-metil-4-nitro-benceno (700 mg, 3 mmol) en DMF seca (3 ml). A ésta se le añadió una solución de 2-isopropil imidazol (300 mg, 3 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 5 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera después se secó sobre sulfato sódico. La concentración al vacío dio un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 20% en cloroformo para proporcionar 2-

isopropil-1-[3-(2-metil-4-nitro-fenoxi)-propil]-1H imidazol (380 mg, 41%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 107

5 El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 106:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
107	1-[3-(2-Isopropil-4-nitro-fenoxi)-propil]-2-metil-1H-imidazol

Ejemplo de Referencia 108: 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico

10 Se disolvió 2-bromo-etil éster del ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico (0,19 g, 0,6 mmol) en DMF (5 ml) y después se añadieron trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) y 2-isopropilimidazol (0,2 g, 1,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 h, después se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-isopropil-4-nitro-benzoico (90 mg, 43%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 109

20 El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 108:

Ejemplo	Compuesto
109	2-(2-Isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-(4-nitrofenil)-propiónico

Ejemplo de Referencia 110: 2-(2-Isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-(3-nitro-fenil)-propiónico

25 A una solución de 2-bromo-etil éster del ácido 2-metil-2-(3-nitro-fenil)-propiónico (1,5 g, 4,74 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió yoduro sódico (0,73 g, 4,87 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadieron 2-isopropil-imidazol (2,15 g, 19,5 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,6 mmol) y después se calentaron a reflujo durante 4 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó minuciosamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexano dio 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-(3-nitro-fenil)-propiónico (320 mg, 20%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 111: 4-Isopropil-2-metil-1-[1-metil-(3-nitrofenil)etil]-1H-imidazol

35 a) Preparación de 2-metil-2-(3-nitrofenil)propionamida

Se calentó a reflujo 2-metil-2-(3-nitrofenil) ácido propiónico (1,8 g, 8,6 mmol) en cloruro de tionilo (8 ml, 110 mmol) durante una noche. El exceso de cloruro de tionilo se destiló y el residuo se vertió lentamente en una solución de hidróxido de amonio (20 ml) a <10 °C. Un sólido precipitó. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min más y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad para proporcionar 2-metil-2-(3-nitrofenil)-propionamida (1,6 g, 88,5%) en forma de un sólido de color blanquecino.

b) Preparación de clorhidrato de 1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamina

45 Se añadió bromo (0,3 ml, 5,70 mmol) a una solución de hidróxido sódico (730 mg, 18,2 mmol) en agua (15 ml) mantenida de -5 a 0 °C. Después de 10 min, se añadió en una porción 2-metil-2-(3-nitrofenil)-propionamida en polvo fino (1 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se añadió una solución de HCl 2 M en dioxano hasta que el pH fue de aproximadamente 2. La concentración a presión reducida dio un residuo que se trituró con pentano para proporcionar clorhidrato de 1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamina (600 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco.

c) Preparación de 3-metil-1-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamino]-butan-2-ona

55 A una solución de clorhidrato de 1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamina (600 mg, 2,8 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (1,5 g, 11 mmol) y 1-bromo-3-metil-2-butanona (preparada de acuerdo con Organic Syntheses, Collective Volume 6, página 193) (0,45 ml, 3,62 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, después se diluyó con agua y extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar 3-metil-1-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamino]-butan-2-ona (650 mg, 89%) en forma de un aceite que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

d) Preparación de *N*-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-*N*-(3-metil-2-oxo-butil)-acetamida

Se añadió cloruro de acetilo (0,24 ml, 3,4 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3-metil-1-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etilamino]-butan-2-ona (600 mg, 2,27 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 5,6 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se mantuvo entre 0 y 5 °C durante 30 min y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se lavó con agua y después salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La concentración proporcionó *N*-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-*N*-(3-metil-2-oxo-butil)-acetamida (620 mg, 89%) en forma de un aceite.

e) Preparación de 4-isopropil-2-metil-1-[1-metil-(3-nitrofenil)-etil]-1H-imidazol

A una solución de *N*-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-*N*-(3-metil-2-oxo-butil)-acetamida (600 mg, 1,96 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron acetato amónico (0,6 g, 7,8 mmol) y ácido acético (8 ml) y la masa total se calentó a 90-95 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se basificó con una solución al 5% de hidróxido sódico a aproximadamente pH 10. Se extrajo dos veces con acetato de etilo, después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración a presión reducida dio un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 60%/éter de petróleo para proporcionar 4-isopropil-2-metil-1-[1-metil-(3-nitrofenil)-etil]-1H-imidazol (200 mg, 35,5%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 112: 3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona

Se añadió cloruro de tionilo (2 ml, 27,4 mmol) a ácido 2-metil-2-(3-nitro-fenil)-propiónico (5,6 g, 26,7 mmol) y se calentó a 95 °C durante 6 h. Después, la mezcla se concentró para proporcionar el cloruro de ácido en bruto. Por separado, una mezcla de malonato de dietilo (4,8 ml, 32 mmol), trietilamina (7,5 ml, 52,6 mmol) y cloruro de magnesio (2,5 g, 26,3 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El cloruro de ácido en bruto se añadió a ésta y la masa total se agitó durante 1 h más. Se añadió ácido clorhídrico diluido y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el intermedio ceto-diéster. Se disolvió en 2:1 de DMSO/agua y se calentó a 160 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se repartió entre agua y acetato de etilo, lavándose minuciosamente después adicionalmente la fase orgánica con agua antes de secarse y concentrarse para proporcionar 3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona (2,8 g, 44%).

Ejemplo de Referencia 113: 3-Metil-3-(4-nitro-fenil)-butan-2-ona

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 102.

Ejemplo de Referencia 114: 1-Bromo-3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona

A una solución de 3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona (2,1 g, 10,5 mmol) en ácido acético (25 ml) se le añadió perbromuro de piridinio (3,6 g, 12,2 mmol). La mezcla se calentó durante 12 horas a 60 °C, después se inactivó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar 1-bromo-3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona (2,28 g, 78%).

Ejemplo de Referencia 115: 1-Bromo-3-metil-3-(4-nitro-fenil)-butan-2-ona

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 114.

Ejemplo de Referencia 116: 2-Isopropil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol

Una solución de 1-bromo-3-metil-3-(3-nitro-fenil)-butan-2-ona (2,28 g, 8,0 mmol), clorhidrato de isobutiramidina (3,58 g, 23,7 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,4 ml, 19,1 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 2-isopropil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol (0,65 g, 30%) en forma de un sólido de color crema.

Ejemplo de Referencia 117: 2-Isopropil-4-[1-metil-1-(4-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol

Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 116.

Ejemplo de Referencia 118: 2-Isopropil-1-metil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol

A una solución de 2-isopropil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol (0,35 g, 1,28 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,21 g, 1,5 mmol) y yodometano (0,12 ml, 1,92 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM, y después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar 2-isopropil-1-metil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-

imidazol (0,2 g, 56%) en forma de un semisólido incoloro.

Ejemplo de Referencia 119: 2-Isopropil-1-metil-4-[1-metil-1-(4-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol

5 Este compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 118.

Ejemplo de Referencia 120: 2-Isopropil-1-metil-5-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)etil]-1H-imidazol

10 A una suspensión fría (0 °C) de hidruro sódico al 50% (84 mg, 1,75 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 2-isopropil-4-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol (0,4 g, 1,46 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 30 min. Se añadió yodometano (0,13 ml, 2,1 mmol) y la reacción se mantuvo durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano para obtener 2-isopropil-1-metil-5-[1-metil-1-(3-nitro-fenil)-etil]-1H-imidazol (0,148 g, 35%) en forma de un semisólido incoloro.

Ejemplos de Referencia 121 a 125

20 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 120:

Ejemplo	Compuesto
121	2-Isopropil-1-metil-5-(1-metil-1-(4-nitrofenil)-etil)-1H-imidazol
122	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N'</i> -(4-nitrofenil)-etano-1,2-diamina (dimetilación de <i>N</i> -(4,6-dimetil-piridin-2-il)- <i>N'</i> -(4-nitrofenil)-etano-1,2-diamina)
123	(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-[2-(4-nitro-fenoxi)-etil]-amina
124	(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-[3-(4-nitrofenil)-propil]-amina
125	2-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-etanol (dimetilación de <i>N, O</i>)

Ejemplo de Referencia 126: 4-(6-cloro-piridin-3-il-metil)-morfolina

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

Se añadieron sucesivamente *N*-bromosuccinimida (6,1 g, 3,44 mmol) y peróxido de benzoílo (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 calentaron 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 tal cual para la siguiente etapa.

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

35 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. A la mezcla de reacción se le añadió agua 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 127: Clorhidrato de 4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-ona

45 A una mezcla de acetil acetona (4,0 g, 40,0 mmol) y urea (2,0 g, 33,3 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió HCl concentrado (10 ml) y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró; el sólido incoloro se lavó minuciosamente con etanol enfriado con hielo y después éter y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de 4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-ona (3,5 g, 55%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 128: 2,6-Dimetil-2,5-dihidro-3H-pirimidin-4-ona

50 A una solución de acetoacetato de etilo (0,8 g, 6,14 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió clorhidrato de acetamidina (0,6 g, 6,3 mmol) y se agitó a t.a. durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de etóxido sódico [preparada a partir de sodio (0,28 g, 12,3 mmol) y etanol (3 ml)] y toda la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La masa de la reacción se enfrió, se acidificó con ácido acético y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó dos veces con acetato de etilo para proporcionar 2,6-dimetil-2,5-dihidro-3H-pirimidin-4-ona (460 mg, 60%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 129: 2-Cloro-4,6-dimetil-pirimidina

Una suspensión de clorhidrato de 4,6-dimetil-1H-pirimidin-2-ona (3,0 g, 18,75 mmol) en POCl₃ seco (25 ml, 272 mmol) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con una solución de bicarbonato sódico hasta que el pH de los lavados acuosos fue neutro, después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (1,5 g, 56%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 130

El compuesto que se indica a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de Referencia 129 usando 2,6-dimetil-2,5-dihidro-3H-pirimidin-4-ona:

Ejemplo	Compuesto
130	4-Cloro-2,6-dimetil-pirimidina

Ejemplo de Referencia 131: 4,6-Dimetil-2-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-pirimidina

Se añadió 1-(4-nitrofenil)-piperazina (2,18 g, 10,6 mmol) a 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina (1,5 g, 10,6 mmol) en piridina (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 4,6-dimetil-2-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidina (0,8 g, 24%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 132

El compuesto que se indica a continuación se preparó de manera análoga al Ejemplo de ref. 131:

Ejemplo	Compuesto
132	2,4-Dimetil-6-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-pirimidina

Ejemplo de Referencia 133: 1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

a) Preparación de 2-cloro-4,6-dimetil-piridina

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. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (3,39 g, 49,1 mmol) en agua (20 ml) seguido de una solución de cloruro sódico (3,8 g, 65 nmol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. después se basificó con una 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 y 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.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma análoga:

Ejemplo	Compuesto
134	2-Cloro-6-etil-piridina
135	2-Cloro-4-etil-piridina

b) Preparación de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina

Una solución de 2-cloro-4,6-dimetil-piridina (1 g, 7,09 mmol) y piperazina (2 g, 23,2 mmol) en DMSO se calentó a 140 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua 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 60-120), eluyendo con metanol al 5%/cloroformo para proporcionar 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (0,7 g, 52%).

Ejemplo de Referencia	Reactivos	Compuesto
136	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloropiridina	1-(4-Nitrofenil)-4-piridin-2-il-piperazina

c) Preparación de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

A una solución de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (0,7 g, 3,66 mmol) y 1-cloro-4-nitro-benceno (0,69 g, 4,39 mmol) en tolueno se le añadió carbonato de cesio (2,38 g, 7,32 mmol) y después la mezcla se agitó durante 30 min en una atmósfera de argón. Una solución de acetato de paladio (II) (50 mg, 0,22 mmol) y (2'-diciohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (50 mg, 0,13 mmol) en THF se purgó con argón durante 30 min y después se añadió a la

mezcla de sustrato, y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. Después se dejó enfriar y se concentró a sequedad, y el residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y 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 10%/éter de petróleo como eluyente. Esto proporcionó 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (0,4 g, 35%).

Ejemplos de Referencia 137 a 152

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 136 usando los materiales de partida apropiados:

Ejemplo	Reactivos	Compuesto
137	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-metil-piridina	1-(6-Metil-piridin-2il)-4-(4-nitrofenil)-piperazina
138	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-metil-piridina	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(3-nitrofenil)-piperazina
139	1-(3-Nitro-fenil)-[1,4]diazepano y 2-cloro-6-metil-piridina	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(4-nitrofenil)-[1,4]diazepano
140	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 3-bromo-piridina	1-(4-Nitrofenil)-4-piridin-3-il-piperazina
141	Bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-(6-cloropiridin-2-il)-amina	Bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-{6-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-amina
142	De 1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 4-yodobenzaldehído	4-[4-(4-Nitro-fenil)-piperazin-1-il]-benzaldehído
143	De 1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y [2-(terc-Butildimetil-silaniloxi)-etil]-(6-cloro-piridin-2-il)-amina	[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-{6-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-amina
144	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y (5-bromo-piridin-2-il)-(2-metoxi-etil)-metil-amina	(2-Metoxi-etil)-metil-{5-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-amina
145	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-6-etil-piridina	1-(6-Etil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
146	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-5-metil-piridina	(Buchwald en cloropiridina) 1-(5-metil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
147	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-4-etil-piridina	1-(4-Etil-piridin-2-il)-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
148	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-[2-terc-butildimetilsilaniloxi]etil]-6-cloro-piridina	1-{6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-piridin-2-il}-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
149	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-morfolina	4-{6-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetil}-morfolina
150	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 4-piperidona	4',6'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipiridinil-4-ona
151	1-Cloro-2-metil-4-nitrobenzoceno y 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina	1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazina
152	4-Cloro-2-metoximetil-1-nitro-benceno y 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina	1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(3-metoximetil-4-nitro-fenil)-piperazina

Ejemplo de Referencia 153: 1-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina

Se añadió una solución de 5-cloro-2-nitro-tolueno (895 mg, 5,23 mmol) en diglima (2,5 ml) a una suspensión agitada de 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina (500 mg, 2,62 mmol) y carbonato potásico (900 mg, 6,54 mmol) en diglima (5 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió, las sales inorgánicas se retiraron por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad a alto vacío para obtener un residuo que se disolvió en ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y se lavó con tolueno. La capa acuosa se basificó a pH 8 con una solución de hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente proporcionó 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (380 mg, 45%).

Ejemplos de Referencia 154 a 159

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 153 usando los materiales de partida apropiados:

Ejemplo	Reactante	Compuesto
155	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 1-óxido de 2-cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridina	1-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-1-oxi-piridin-2-il}-4-(4-nitro-fenil)-piperazina
156	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 2-cloro-4-metil-piridina	1-(4-Metil-piridin-2il)4-(4-nitrofenil)-piperazina
157	1-(4-Nitro-fenil)-piperazina y 4-(2-Benciloxi-etoxi)-2-cloropiridina	1-[4-(2-Benciloxi-etoxi)-piridin-2-il]-4-(4-nitrofenil)-piperazina
158	1-Cloro-2-metoximetil-4-nitro-benceno y 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina	1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-4-(2-metoximetil-4-nitro-fenil)-piperazina

Ejemplo	Reactante	Compuesto
159	Ácido 2-cloro-5-nitro-benzoico y 1-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazina	Ácido 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico

Ejemplo de Referencia 160: 2-{2-[4-(4-Nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etanol

Se añadió HCl conc. (6 ml, 65,7 mmol) a una solución de 1-[4-(2-benciloxi-etoxi)-piridin-2-il]-4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il] (0,8 g, 1,84 mmol) en TFA (10 ml) a t.a. seguido de calentamiento a 70-75 °C durante 7 h. El exceso de TFA y HCl se evaporó, el residuo se diluyó con agua, se basificó con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico a pH 8-9 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua seguido de una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo para proporcionar 2-{2-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etanol (0,5 g, 84%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 161: (2-{2-[4-(4-Nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etil éster del ácido acético

Se añadió piridina (0,1 ml) a una solución de 2-{2-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etanol (0,50 g, 1,45 mmol) en anhídrido acético (4 ml) a 0 °C y después se agitó a t.a. durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó sobre exceso de hielo-agua, se neutralizó con una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua seguido de una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter de petróleo y se secó a alto vacío para proporcionar (2-{2-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etil éster del ácido acético (0,53 g, 94%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 162: 4-{4-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-bencil}-morfolina

Una mezcla de agua (1 ml), ácido acético (1 ml), 4-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-benzaldehído (700 mg, 2,25 mmol) y morfolina (215 mg, 2,47 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (212 mg, 3,37 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. El tetrahidrofurano se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 1% en cloroformo como eluyente para proporcionar 4-{4-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-bencil}-morfolina (450 mg, 52%) en forma de un sólido de color parduzco-amarillo.

Ejemplo de Referencia 163: 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. Se añadió 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) y la mezcla resultante calentó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se inactivó en una solución de cloruro de amonio. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron 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 los extractos orgánicos se extrajeron con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un aceite viscoso de color rojo que se purificó por lavado 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, 57,3%).

Ejemplo de Referencia 164: 1-Etil-2-(4-nitrobencil)-1H-imidazol

a) Preparación de etil-2-(4-nitrofenil)-acetimidato HCl

Se pasó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución de 4-nitrofenil acetonitrilo (5,0 g, 30,8 mmol) en etanol (400 ml) hasta saturación, manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. El disolvente se retiró a presión reducida a 15 °C para dar un residuo que en la trituración con éter dietílico dio un sólido. El sólido se filtró en una atmósfera de nitrógeno y se lavó minuciosamente con éter dietílico. El secado al vacío proporcionó clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)-acetimidato de etilo (3,5 g, 47%) que era higroscópico en la naturaleza.

b) Preparación de 2-(4-nitrobencil)-1H-imidazol

A una solución de clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)-acetimidato de etilo (3,5 g, 14,3 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió amino acetaldehído dimetil acetal (1,87 ml, 17,2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se mezcló con ácido clorhídrico 2 N (30 ml) y se calentó a 60 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se basificó con carbonato sódico y se extrajo con cloroformo (x 2). Los extractos combinados de cloroformo se secaron

sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener 2-(4-nitro-bencil)-1H-imidazol (1,5 g, 51%) en forma de un sólido de color pardo.

5 c) Preparación de 1-etil-2-(4-nitrobencil)-1H-imidazol

10 A una solución de 2-(4-nitro-bencil)-1H-imidazol (1,58 g, 7,37 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletil amina (1,93 ml, 11,05 mmol) y se calentó a 5 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de etilo (1,18 ml, 7,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 3%/cloroformo como eluyente para proporcionar 1-etil-2-(4-nitrobencil)-1H-imidazol (0,35 g, 21%).

Ejemplo de Referencia 165: 1-(4-Nitrofenil)-4-(piridina-3-sulfonil)-piperazina

15 A una solución de 1-(4-nitrofenil)-piperazina (2,50 g, 12,1 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió una solución de cloruro de piridina-3-sulfonilo (2,78 g, 15,7 mmol) en THF (30 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C. La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h, antes de que la mezcla se evaporase a sequedad. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una solución sat. de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando acetato de etilo del 5% al 70% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-(4-nitrofenil)-4-(piridina-3-sulfonil)-piperazina (1,63 g, 39%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 166: 2,2,2-Trifluoro-1-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)-oxazol-4-il]-etanona

25 a) Preparación de éster etílico del ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético

30 A una solución agitada de clorhidrato de éster etílico de glicina (5,0 g, 35,7 mmol) y diisopropil etilamina (9,2 g, 71,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió cloruro de 4-nitro-benzoilo (7,2 g, 39,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a t.a., se evaporó a sequedad y el residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar éster etílico del ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético (7,0 g, 78%) en forma de un sólido.

35 b) Preparación de ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético

40 A una solución agitada de hidróxido sódico (1,1 g, 29,7 mmol) en metanol (30 ml) a 0 °C se le añadió una solución de éster etílico del ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético (5,0 g, 19,4 mmol) en metanol (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. El pH de la mezcla se hizo ácido con ácido acético y después se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La capa filtrada se concentró para proporcionar ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético (2,8 g, 64%) en forma de un aceite.

45 c) *N*-[2-(4-metil-piperazin-1il)-oxo-etil]-4-nitro-benzamida

50 A una solución agitada de ácido (4-nitro-benzoilamino)-acético (2 g, 8,9 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida (EDC) (2,56 g, 13,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1,82 g, 13,4 mmol), trietilamina (1,4 g, 17,9 mmol) y finalmente una solución de *N*-metil-piperazina (1,8 g, 17,9 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato, agua y una solución de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-[2-(4-metil-piperazin-1il)-oxo-etil]-4-nitro-benzamida (1,77 g, 65%) en forma de un sólido.

55 d) Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)-oxazol-4-il]-etanona

60 Se agitó *N*-[2-(4-metil-piperazin-1il)-oxo-etil]-4-nitro-benzamida (1,0 g, 3,2 mmol) a t.a. durante 24 horas en anhídrido trifluoroacético (20 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con exceso de agua, y se secó para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)-oxazol-4-il]-etanona (700 mg, 56%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Referencia 167: 4-[4-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-1-(4-nitrofenil)piperazina

65 A una solución de 2,6-dimetil-piridin-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,50 g, 1,96 mmol) en diglima (50 ml) se le añadió 4-nitrofenil piperazina (0,37 g, 0,76 mmol) y se calentó en el microondas a 165 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua (5 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (5 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se evaporó, y el

material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 12% en cloroformo como eluyente para proporcionar 4-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-1-(4-nitrofenil)-piperazina (0,30 g, 49%) en forma de un sólido de color amarillo.

5 **Ejemplo de Referencia 168: 1-[4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-4-(4-nitrofenil)-piperazina**

Se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (1,75 ml, 20,1 mmol) a una solución de 1-[4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-1-oxi-piridin-2-il]-4-(4-nitrofenil)-piperazina (2,60 g, 6,70 mmol) en cloroformo (30 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato. La capa orgánica se separó, se lavó minuciosamente con agua (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20% en cloroformo como eluyente para proporcionar 1-[4-(2-metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-4-(4-nitrofenil)-piperazina (1,78 g, 71,5%) en forma de un sólido.

15 **Ejemplo de Referencia 169**

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 168:

Ejemplo	Compuesto
169	1-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridin-2-il]-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

20 **Ejemplo de Referencia 170: 4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamina**

Se añadió polvo de cinc (0,47 g, 7,2 mmol) a una solución de 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-tiomorfolina (155 mg, 0,60 mmol) en ácido acético (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua y después se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad para proporcionar 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamina (70 mg, 51%).

Ejemplo de Referencia 171 a 172

30 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 170:

Ejemplo	Compuesto
171	<i>N</i> -(4-Amino-benzoil)-metanosulfonamida
172	<i>N</i> -(4-Amino-fenil)- <i>N</i> -(4,6-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Ejemplo de Referencia 173: (N-(4-Aminofenil)-2,2,2-trifluoro-N-[2-piridin-2-iloxi]-etil]-acetamida

35 **Nitro Reducción con NH₄Cl/Polvo de cinc**

A una solución de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-nitrofenil)-*N*-[2-(piridina-2-iloxi)-etil]-acetamida (550 mg, 1,50 mmol) en etanol (15 ml) se le añadieron polvo de cinc (2,60 g, 8,70 mmol) y cloruro de amonio (414 mg, 7,70 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con exceso de etanol. El filtrado se concentró para dar *N*-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-[2-piridin-2-iloxi)-etil]-acetamida (500 mg, 99%) en forma de un líquido de color pardo.

Ejemplo de Referencia 174 a 175

45 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 173:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
174	<i>N</i> -(4-Amino-fenil)- <i>N</i> -[2-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida
175	Ácido 5-amino-2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-benzoico

Ejemplo de Referencia 176: 1-(4-Aminofenil)-4-piperidona

50 Una solución de 1-(4-nitrofenil)-4-piperidona (400 mg, 1,8 mmol) en metanol (5 μl) se hidrogenó sobre níquel Raney (0,08 g) a presión atmosférica durante 3 horas a t.a. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener 1-(4-aminofenil)-4-piperidona (310 mg, 89%) en forma de un semisólido.

Ejemplos de Referencia 177 a 222

55 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 176:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
177	4-(4-aminofenil)-oxazol
178	6-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina
179	2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 4-amino-2-isopropil-benzoico
180	2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-(4-aminofenil)-2-metil-propiónico
181	2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-(3-amino-fenil)-2-metil-propiónico
182	3-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil amina
183	4-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil amina
184	3-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenilamina
185	4-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenilamina
186	3-[1-(4-Isopropil-2-metil-imidazol-1-il)-1-metil-etil]-fenilamina
187	3-Isopropil-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-propoxil]-fenil amina
188	4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
189	8-(4-aminofenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano
190	2,6-dimetil-4-[1-(4-aminofenil)-piperidin-4-il]morfolina
191	4-(4-Morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamina
192	4-(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenilamina
193	5-Amino-2-metil piridina
194	4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
195	4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
196	1-(4-Aminofenil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazina
197	<i>N</i> -{2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino-etil}- <i>N</i> -metilbenceno-1,4-diamina
198	{6-[4-(4-Amino-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-amina
199	(2-{2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-4-iloxi}-etil éster del ácido acético
200	{5-[4-(4-Amino-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il)-(2-metoxietil)-metil-amina
201	4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
202	4-[4-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
203	4-[4-Piridin-3-sulfonil]-piperazin-1-il]-fenil amina
204	4-[4-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
205	[2-(4-Amino-fenoxi)-etil]-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amina
206	4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-iloxi)-etoxil]-fenil-amina
207	4-(1-Etil-1H-imidazol-2-il metil)-fenil amina
208	[3-(4-Amino-fenil)-propil]-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amina
209	4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-fenilamina
210	{6-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il}-[2-(terc-butildimetil-silaniloxi)-etil]-amina
211	<i>N</i> -{2-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-etil}- <i>N</i> -metil-benceno-1,4-diamina
212	<i>N</i> -{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-benceno-1,4-diamina
213	<i>N</i> -{3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}- <i>N</i> -metil-benceno-1,4-diamina
214	4-[4-(6-Etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina
215	4-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
216	4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
217	4-(4-{6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-fenilamina
218	4-[4-(5-morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil amina
219	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenilamina
220	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenilamina
221	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenilamina
222	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenilamina

Ejemplo de Referencia 223: Tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-amino-2-hidroxi-benzoico

- 5 Se hidrogenó tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzoico (0,32 g, 1,20 mmol) en etanol (25 ml) con catalizador de paladio al 10% sobre carbón (70 mg) hasta que la captación de hidrógeno cesó. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (gradiente del 5-35%) para dar tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-amino-2-hidroxi-benzoico (100 mg, 35%).

10 Ejemplos de Referencia 224 a 225

Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 223:

15

Ejemplo	Compuesto
224	4-[4-[4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenilamina
225	4-(4-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenilamina

Ejemplo de Referencia 226: 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-butil]-fenilamina

- 5 Se añadió paladio sobre carbono (10%, 50 mg) a una solución de 2,4-dimetil-6-[4-(4-nitro-fenil)-buta-1,3-dienil]-piridina (0,5 g, 1,78 mmol) en metanol (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó en una atmósfera de globo durante 4 h a temperatura ambiente, después se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con pentano (20 ml) para proporcionar 4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-butil]-fenilamina (320 mg, 71%) en forma de un semi-sólido de color parduzco-rosa.

Ejemplo de Referencia 227: 4-Metileno-1-(4-aminofenil)piperidina

- 15 A una solución de 4-metileno-1-(4-nitrofenil)-piperidina (230 mg, 1,05 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió cloruro estannoso dihidrato (1,19 g, 5,2 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad y después se añadió una solución de hidróxido sódico para dar un pH final de 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, después salmuera, y después se secaron. La concentración a presión reducida proporcionó 4-metileno-1-(4-aminofenil)-piperidina (150 mg, 75%) en forma de un semisólido.

20 Ejemplos de Referencia 228 a 246

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 217:

Ejemplo de referencia	Compuesto
228	<i>N</i> -(3,4,4-Trimetil-oxazolidin-2-ilideno)-benceno-1,4-diamina
229	4-[3-(2-Isopropil-imidazol-il)-propoxi]-3-metil-fenilamina
230	4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxazol-2-il-fenilamina
231	5-Amino-1,3-dihidro-indol-2-ona
232	5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico
233	<i>N</i> -(4,4-Dimetil-4,5,-dihidro-oxazol-2-il)- <i>N</i> -(2-etoxi-etil)-benceno-1,4-diamina
234	1-[2-(4-Amino-fenil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona
235	6-[4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina
236	1-(4-Aminofenil)-4-tiofen-2-il metil piperazina
237	6-(4-Furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina
238	1-(4-Aminofenil)-4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazina
239	6-(4-Tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-piridina-3-il amina
240	6-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il amina
241	4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-fenilo amina
242	3-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilo amina
243	5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina
244	4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenilamina
245	4-(4-Piridin-3-il-piperazin-1-il)-fenilamina
246	4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenilamina

25 Ejemplo de Referencia 247: 1-(4-Nitro fenil)-piperidina-4-ona O-metil-oxima

- 30 Una solución de 1-(4-aminofenil)-4-piperidona (300 mg, 1,58 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (250 mg, 3,0 mmol) en metanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera después se secaron sobre sulfato sódico. La concentración a sequedad proporcionó 1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-ona O-metil-oxima (220 mg, 64%) en forma de un semisólido.

Ejemplo de Referencia 248: 5-Fluoro-2-metilpiridina

- 35 Se añadió 5-amino-2-metilpiridina (2,8 g, 25,9 mmol) a una mezcla de agua (15 ml) y HCl conc. (7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones NaNO₂ (3,5 g, 51,8 mmol) con agitación durante 10 min mientras que se mantuvo la temperatura de reacción entre -5 °C y 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota HPF₆ al 60% p/p (14 ml) con refrigeración, momento en el que se formó un precipitado. Éste se filtró, se lavó con agua fría y éter dietílico y se secó. Después, el sólido se calentó lentamente a 100 °C; siendo la reacción muy exotérmica. Después de 5 min, se formó un material oleoso de color rojo intenso, que después se enfrió a t.a. El aceite se basificó con hidróxido sódico diluido a pH ~10 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre

alúmina neutra usando diclorometano al 20%-éter de petróleo para producir 5-fluoro-2-metilpiridina (1,57 g, 55%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 249: Ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

5 Una solución de 4-piperidina ácido carboxílico (1,0 g, 7,75 mmol) en una mezcla de ácido fórmico al 90% (3 ml) y una solución al 37% de formaldehído (2 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. Los productos volátiles se retiraron al vacío y al residuo se le añadió HCl conc.. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se secó para proporcionar ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (0,20 g, 18%).

Ejemplo de Referencia 250: Ácido 2-metil-nicotínico

15 Una solución de 2-metilnicotinato de metilo (13,0 g, 86,1 mmol) en HCl conc. (65 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido que se lavó dos veces con cloroformo y se secó para proporcionar clorhidrato del ácido 2-metil-nicotínico. La sal se disolvió en una cantidad mínima de metanol y el pH se ajustó con trietilamina a pH 3-4. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetona y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 2-metil-nicotínico (10,2 g, 87%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo de Referencia 251: Éster dietílico del ácido 2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-malónico

20 A una suspensión de ácido 2-metil-nicotínico (10,2 g, 74,45 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -10 °C se le añadió en porciones hidruro sódico (al 60% en aceite mineral; 3,89 g, 89,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que no hubo más desprendimiento de gas. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo (6,0 ml, 74,45 mmol) a la misma temperatura y la agitación continuó durante 1 h más, por lo que se desarrolló una suspensión espesa de color blanco. De forma simultánea, en un recipiente separado, se añadió gota a gota malonato de dietilo (11,9 ml, 74,45 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral; 3,24 g, 74,45 mmol) en THF (20 ml) a -10 °C, se agitó durante 30 min y se añadió lentamente a la suspensión del anhídrido mixto. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante una noche. El pH se ajustó a ~pH 6 con ácido acético y se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, los extractos orgánicos se separaron, después se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir éster dietílico del ácido 2-(2-metil-piridina-3-carbonil)-malónico (18,16 g, 87%) en forma de un aceite.

Ejemplo de Referencia 252: Éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonil malónico

35 Se calentó a reflujo ácido ciclopentanocarboxílico (10,0 g, 87,7 mmol) con cloruro de tionilo (13 ml, 176 mmol). Después de 2 h, el cloruro de tionilo se destiló a presión reducida para dar el cloruro de ácido en bruto (9,8 g, 74,2 mmol) en forma de un líquido. En otro recipiente, se recogió hidruro sódico al 50% (4,28 g, 89,09 mmol) en THF (100 ml) y se añadió gota a gota malonato de dietilo (11,88 g, 74,24 mmol) a 0 °C. En esta mezcla se añadió gota a gota cloruro de ácido preparado previamente (9,8 g, 74,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una hora. La reacción se interrumpió con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución de bicarbonato sódico y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonil malónico (19,2 g, 85,5%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 253: 1-Ciclopentil-etanona

50 Se calentó éster dietílico del ácido 2-ciclopentanocarbonil malónico (19,0 g, 74,2 mmol) con ácido clorhídrico conc. a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. El producto se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-ciclopentil-etanona (3,1 g, 37%) en forma de un líquido.

Ejemplo de Referencia 254

55 El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 253:

Ejemplo	Compuesto
254	1-(2-Metil-piridin-3-il)-etanona

Ejemplo de Referencia 255: 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona

60 Se añadió gota a gota bromo (1,29 ml, 25,1 mmol) a 15-20 °C a una solución de 4-bromoacetofenona (5 g, 25,1 mmol) en DCM (40 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura hasta que el color del bromo se descargó. La mezcla se diluyó con agua y la fase orgánica se separó. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-etanona (6 g, 86%).

Ejemplo de Referencia 256: 2-Bromo-1-ciclopropil-etanona

Se añadió lentamente bromo (6,2 ml, 119 mmol) a una solución de 1-ciclopropil-etanona (10,0 g, 119 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 10 °C y se agitó durante 45 min, tiempo durante el cual el color se descargó. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (200 ml) y la totalidad se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución al 10% de carbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre cloruro cálcico anhidro y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-ciclopropil-etanona (17,0 g, 88%).

Ejemplos de Referencia 257 a 261

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 256:

Ejemplo	Compuesto
257	2-Bromo-1-(1-bromo-ciclopentil)-etanona (de 1-ciclopentiletanona)
258	2-Bromo-1-ciclohexil-etanona
259	1-Bromo-3-metil-butan-2-ona
260	1-Bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona
261	Sal 2-bromo-1-(2-metil-piridin-3-il)-etanona HBr

Ejemplo de Referencia 262: Bromhidrato de 2-Bromo-1-(1-metil-piperidin-4-il)-etanona

Una mezcla de ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico (0,40 g, 2,79 mmol) y cloruro de tionilo (0,32 ml, 4,44 mmol) en diclorometano (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo seco (4 ml). Se añadió trimetilsilil diazometano (4 ml, 8,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HBr al 30% en ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El precipitado se filtró y se lavó con éter para proporcionar bromhidrato de 2-bromo-1-(1-metil-piperidin-4-il)-etanona (200 mg, 33%).

Ejemplo de Referencia 263

El compuesto que se indica a continuación se preparó de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 262:

Ejemplo	Compuesto
263	2-bromo-1-(tetrahydro-piran-4-il)-etanona

Ejemplo de Referencia 264: Bromuro de 2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-piridinio

Se añadió 2-picolina (10,0 g, 0,1 mol) a una solución de alfa-bromoacetofenona (21,4 g, 0,1 mol) en metanol (150 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío para producir un sólido que se recristalizó en acetato de etilo/metanol. El sólido de color blanco resultante se secó al vacío para dar bromuro de 2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-piridinio (18,0 g, 86%).

Ejemplos de Referencia 265 a 277

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 264:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
265	Bromuro de 2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-quinolinio
266	Bromuro de 2-bencil-1-(2-oxo-propil)-piridinio
267	Bromuro de 1-[2-(4-bromo-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-piridinio
268	Bromuro de 1-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-2-metil-piridinio
269	Bromuro de 5-fluoro-2-metil-1-(2-oxo-2-fenilo etil)-piridinio
270	Bromuro de 1-(2-ciclopent-1-enil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (de 2-bromo-1-(1-bromo-cicloheptil)-etanona, con eliminación concomitante de HBr)
271	Bromuro de 1-(2-ciclopropil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio
272	Bromuro de 1-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio
273	Bromuro de 2-metil-1-(3-metil-2-oxo-butil)-piridinio
274	Bromuro de 1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-2-metil-piridinio
275	Bromuro de 2-metil-1-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil]-piridinio
276	Bromuro de 2-metil-1-[2-(2-metil-piridin-3-il)-2-oxo-etil]-piridinio
277	Bromuro de 2-metil-1-[2-oxo-2-(tetrahydro-piran-4-il)-etil]-piridinio

Ejemplo de Referencia 278: Bromuro de 1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio

5 Se disolvió sal bromuro de 1-(2-ciclopent-1-enil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,65 g, 12,94 mmol) en metanol (25 ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (180 mg). Después de la finalización de la reacción, el Pd/C se retiró por filtración a través de celite, lavándolo dos veces con metanol. La concentración del filtrado proporcionó la sal bromuro de 1-(2-ciclopentil-2-oxo-etil)-2-metil-piridinio (3,4 g, 93%).

Ejemplo de Referencia 279: 2-Fenil-indolizina

10 Se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico (10,5 g, 120 mmol) en agua (125 ml) a bromuro de 2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-piridinio (35,0 g, 120 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para producir 2-fenil-indolizina (16,0 g, 70%).

Ejemplos de Referencia 280 a 292

15 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 279:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
280	2-Fenil-pirrolo[1,2-a]quinolina
281	2-Metil-1-fenil-indolizina
282	2-(4-bromofenil)-indolizina
283	2-(2-clorofenil)-indolizina
284	6-Fluoro-2-Fenil indolizina
285	2-Ciclopentil-indolizina
286	2-Ciclopropil-indolizina
287	2-Ciclohexil-indolizina
288	2-Isopropil-indolizina
289	2- <i>terc</i> -Butil-indolizina
290	2-(1-Metil-piperidin-4-il)-indolizina
291	2-(2-Metil-piridin-3-il)-indolizina
292	2-(Tetrahydro-piran-4-il)-indolizina

Ejemplo de Referencia 293: 2-(4-Morfolin-4-il-fenil)-indolizina

20 A 2-(4-bromo-fenil)-indolizina (1,2 g, 4,42 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadieron carbonato de cesio (4,3 g, 13,24 mmol) y morfolina (1,15 ml, 13,24 mmol). A ésta se le añadió una mezcla de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (120 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N'-dimetilamino)bifenilo (150 mg) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y después se calentó a reflujo durante 16 h en una atmósfera de argón. La mezcla de
25 reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera (x 2), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) con cloroformo al 80%/éter de petróleo para proporcionar 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-indolizina (300 mg, 24%) en forma de un sólido.

Ejemplo de Referencia 294: Cloruro de oxo-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilo

30 Se añadió cloruro de oxalilo (2,23 ml, 25,9 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-fenilindolizina (4,0 g, 20,7 mmol) en una mezcla de tolueno (40 ml) y THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h y después se concentró al vacío. El residuo obtenido se recristalizó en DCM-hexano para producir cloruro de oxo-(2-fenil-
35 indolizin-3-il)-acetilo (4,6 g, 80%) en forma de un sólido.

Ejemplos de Referencia 295 a 308

40 Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo de Referencia 294:

Ejemplo de Referencia	Compuesto
295	Cloruro de oxo-(2-fenil-pirrolo[1,2-a]quinolin-1-il)-acetilo
296	Cloruro de (2-metil-1-fenil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
297	Cloruro de [2-(4-bromo-fenil)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo
298	Cloruro de [2-(2-cloro-fenil)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo
299	Cloruro de 2-(4-morfolin-4-il-fenil)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo
300	Cloruro de 6-fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
301	Cloruro de (2-ciclopentil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
302	Cloruro de (2-ciclopropil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
303	Cloruro de (2-ciclohexil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
304	Cloruro de (2-isopropil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo

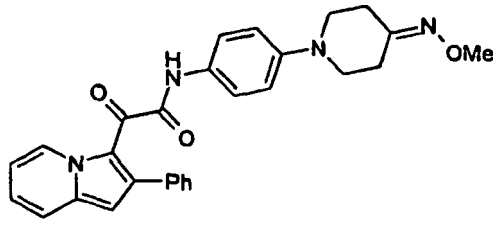
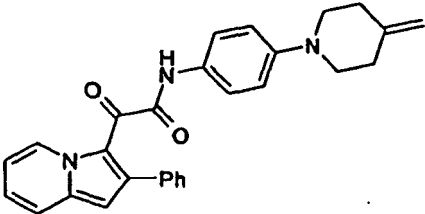
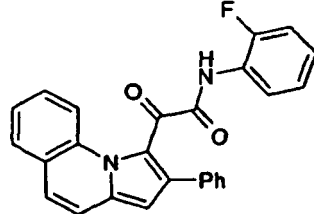
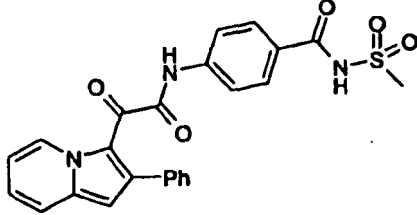
Ejemplo de Referencia	Compuesto
305	Cloruro de (2-terc-butil-indolizin-3-il)-oxo-acetilo
306	Cloruro de [2-(1-metil-piperidin-4-il)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo
307	Cloruro de [2-(2-metil-piridin-3-il)-indolizin-3-il]-oxo-acetilo
308	Cloruro de oxo-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetilo

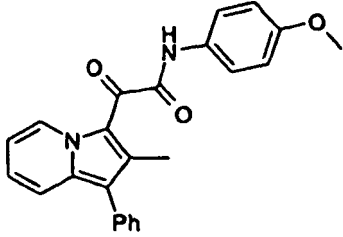
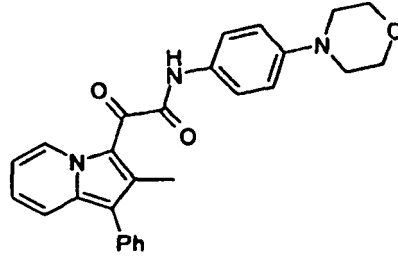
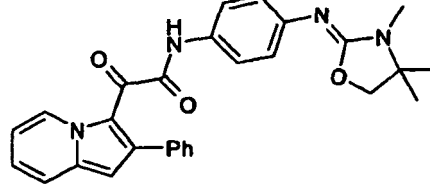
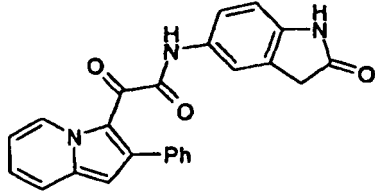
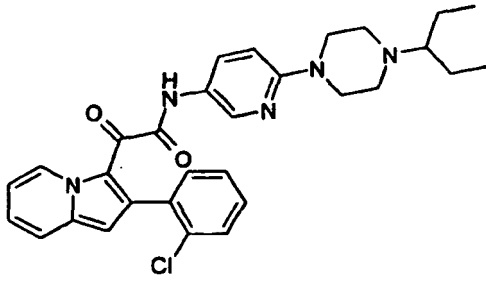
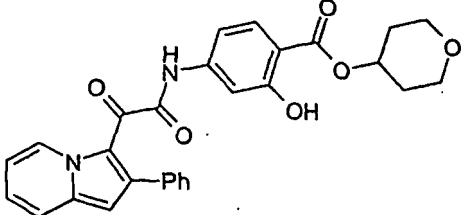
Ejemplo 1: N-[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

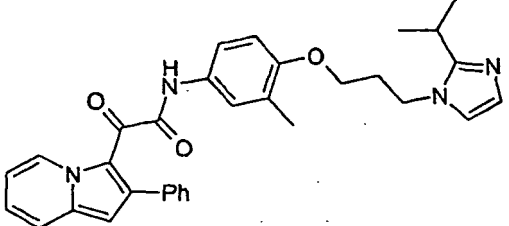
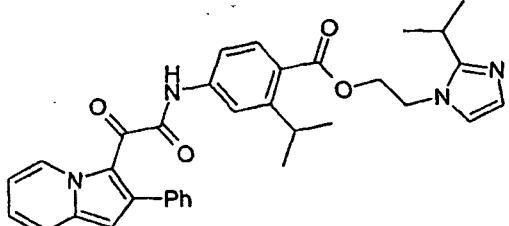
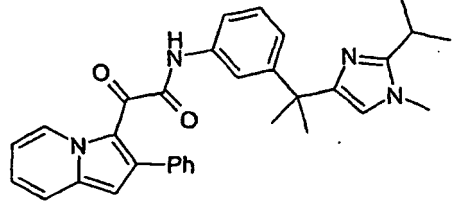
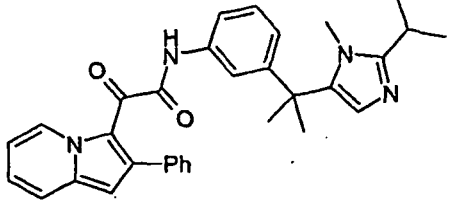
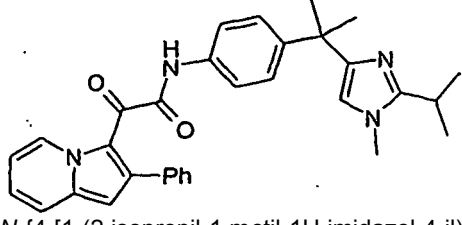
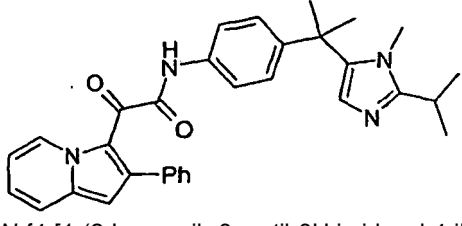
5 Se añadió una solución de cloruro de oxo-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilo (0,12 g, 0,42 mmol) en THF a una solución de 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamina (70 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (85 mg, 0,85 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 8 h a t.a. La mezcla se concentró a sequedad y se lavó con agua para dar un producto en bruto que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 48%) en forma de un sólido.

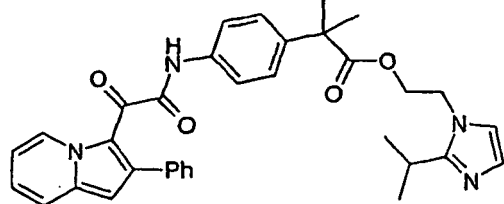
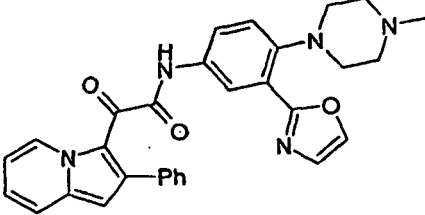
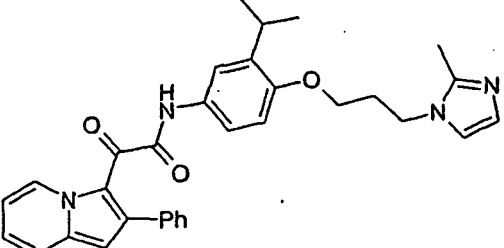
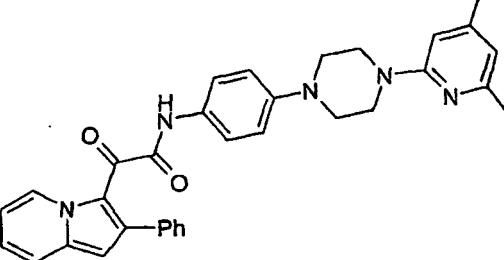
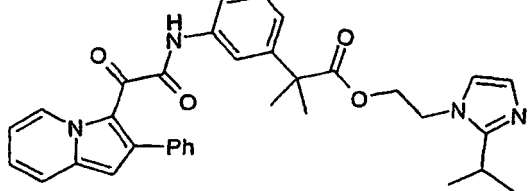
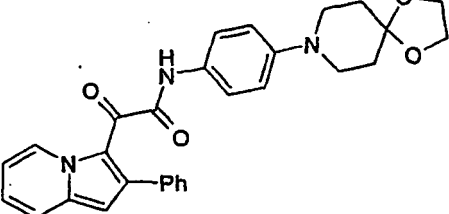
10 **Ejemplos 2 a 84**

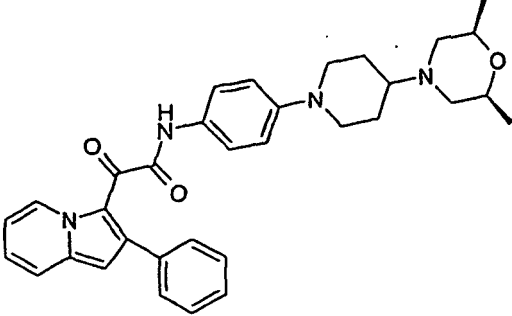
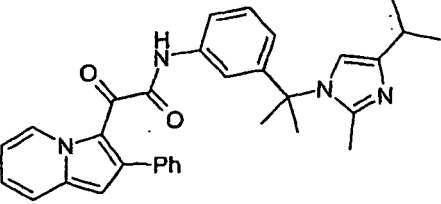
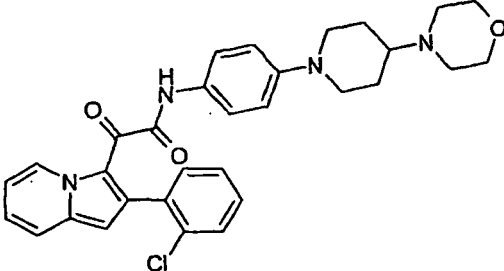
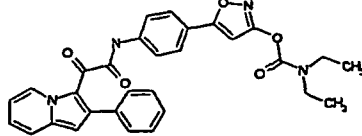
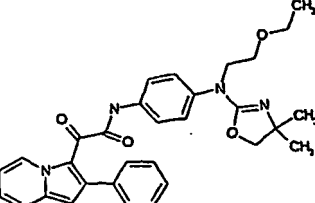
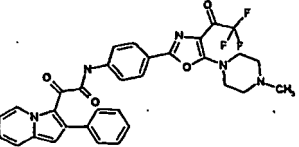
Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1, usando combinaciones de disolvente y base apropiadas para el sustrato. Estas incluían trietilamina o THF como disolvente junto con trietilamina o piridina como la base, o piridina tanto como disolvente como base. No fue necesaria ninguna base adicional cuando el compuesto incluyó un centro básico.

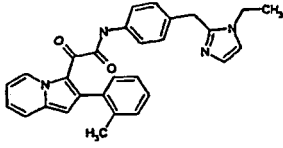
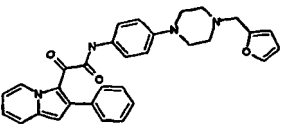
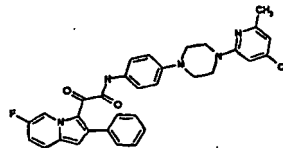
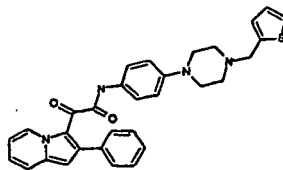
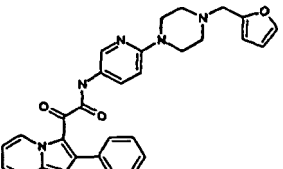
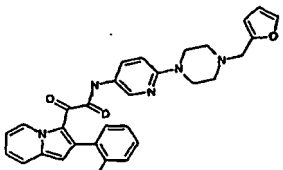
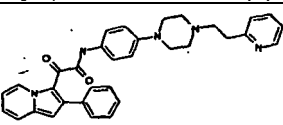
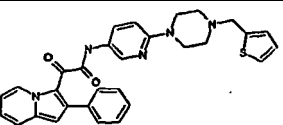
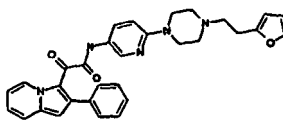
Ejemplo	Compuesto
2	 <p><i>N</i>-[4-(4-metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
3	 <p><i>N</i>-[4-(4-metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il) acetamida</p>
Ejemplo de Referencia 4a	 <p><i>N</i>-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-pirrolo[1,2-a]quinolin-1-il)-acetamida</p>
5	 <p><i>N</i>-(4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

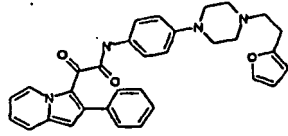
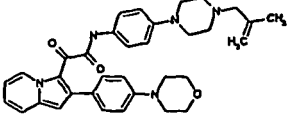
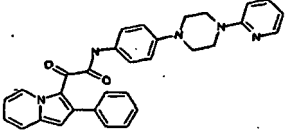
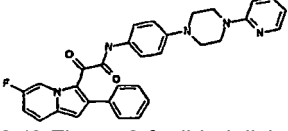
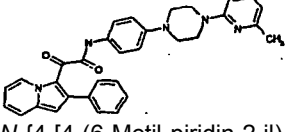
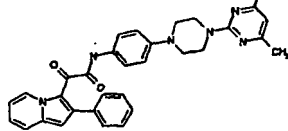
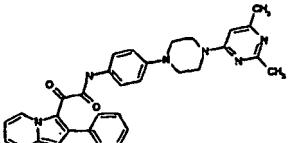
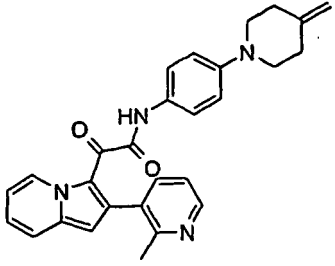
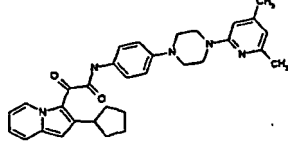
Ejemplo	Compuesto
Ejemplo de Referencia 6a	 <p data-bbox="406 537 1101 562"><i>N</i>-(4-metoxi-fenil)-2-(2-metil-1-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida</p>
7	 <p data-bbox="406 828 1157 853">2-(2-metil-1-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida</p>
8	 <p data-bbox="406 1052 1412 1077">2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-{4-[3,4,4-trimetil-oxazolidin-(2Z)-ilidenoamino]-fenil}-acetamida</p>
9	 <p data-bbox="406 1276 1204 1301">2-Oxo-<i>N</i>-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
10	 <p data-bbox="406 1590 1428 1626">2-[2-(2-cloro-fenil)-indolizin-3-il]-<i>N</i>{6-[4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-2-oxo-acetamida</p>
11	 <p data-bbox="406 1848 1436 1908">tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico</p>

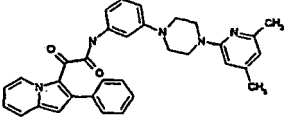
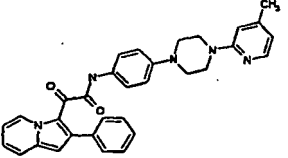
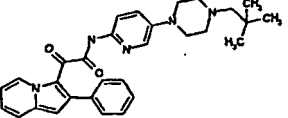
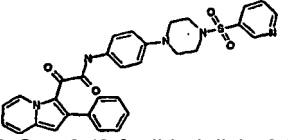
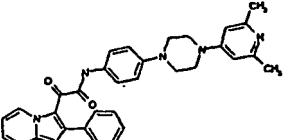
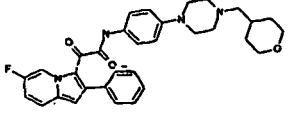
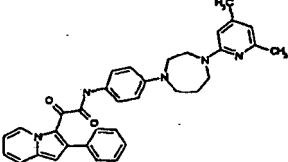
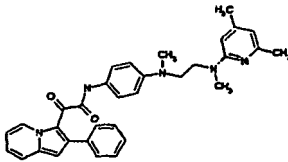
Ejemplo	Compuesto
12	 <p data-bbox="406 533 1423 562"><i>N</i>-{4-[3-(2-Isopropil-imidazol-1-il)-propoxi]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
13	 <p data-bbox="406 801 1423 864">2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-isopropil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico</p>
14	 <p data-bbox="406 1081 1423 1128"><i>N</i>-{3-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
15	 <p data-bbox="406 1346 1423 1393"><i>N</i>-{3-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
16	 <p data-bbox="406 1632 1423 1673"><i>N</i>-{4-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
17	 <p data-bbox="406 1912 1423 1951"><i>N</i>-{4-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

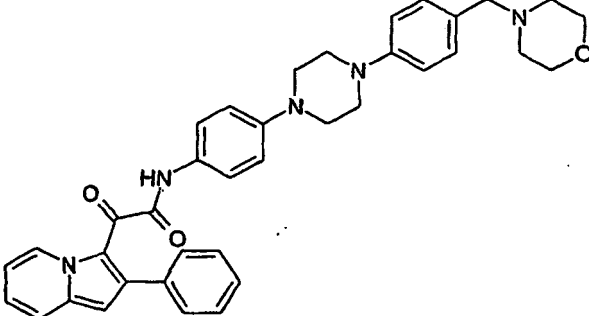
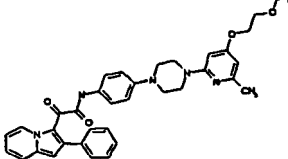
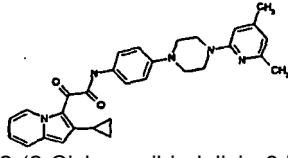
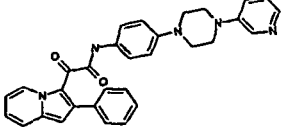
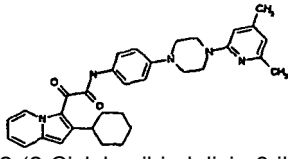
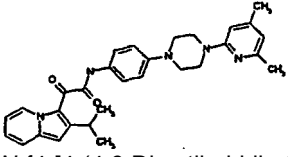
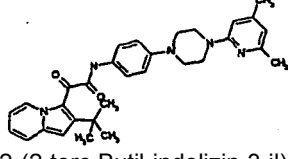
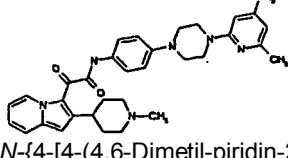
Ejemplo	Compuesto
18	 <p data-bbox="400 510 1437 566">2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-{4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil}-propiónico</p>
19	 <p data-bbox="400 801 1326 824">N-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxazol-2-il-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
20	 <p data-bbox="400 1099 1425 1126">N-[3-Isopropil-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-propoxil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
21	 <p data-bbox="400 1406 1380 1440">N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
22	 <p data-bbox="400 1653 1437 1709">2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-Metil-2-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil}-propiónico</p>
23	 <p data-bbox="400 1944 1337 1973">N-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

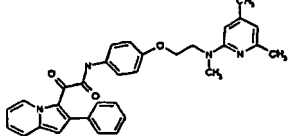
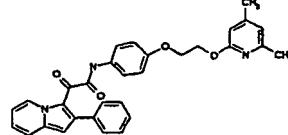
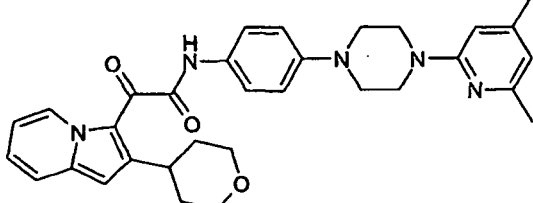
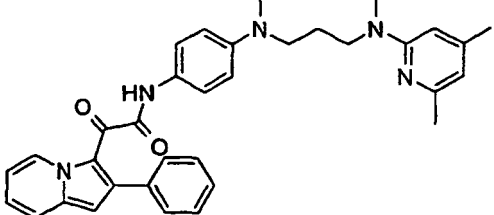
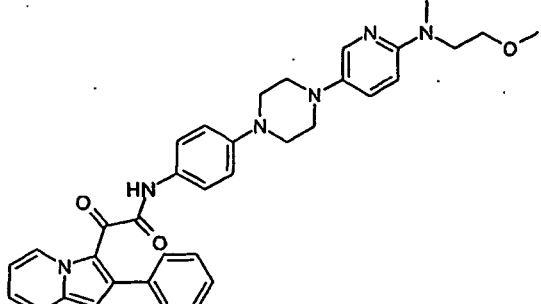
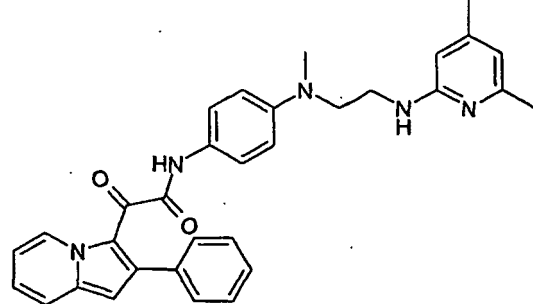
Ejemplo	Compuesto
<p>24</p>	 <p><i>N</i>-{4-[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
<p>25</p>	 <p><i>N</i>-{3-[1-(4-isopropil-2-metil-imidazol-1-il)-1-metil-etil]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
<p>26</p>	 <p>2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-<i>N</i>-[4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida</p>
<p>27</p>	 <p>5-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetil amino]-fenil]-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico</p>
<p>28</p>	 <p><i>N</i>-{4-[(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(2-etoxi-etil)-amino]-fenil}-2-oxo-2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
<p>29</p>	 <p><i>N</i>-{4-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-oxazol-2-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

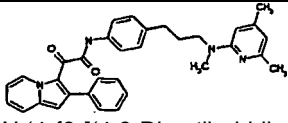
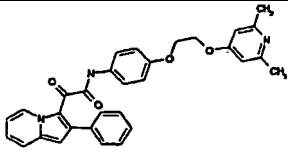
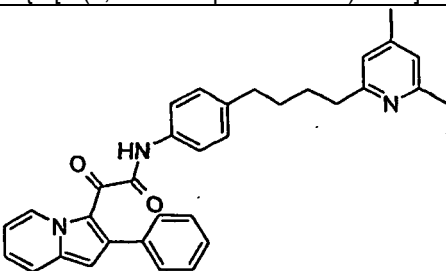
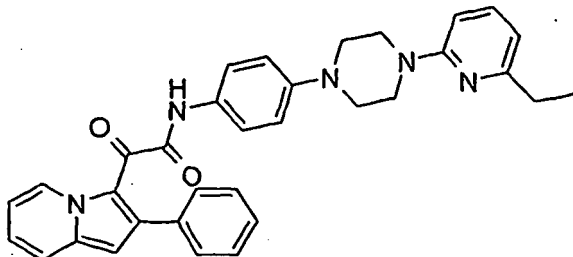
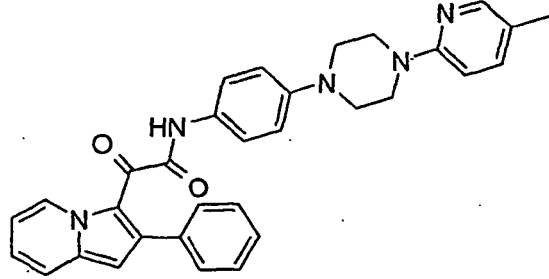
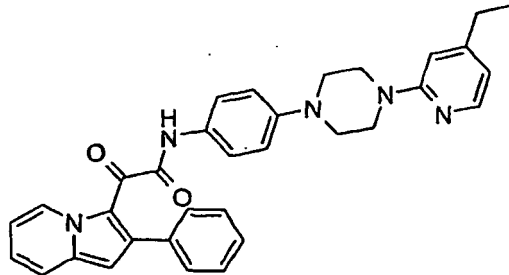
Ejemplo	Compuesto
30	 <p data-bbox="400 450 1254 472"><i>N</i>-[4-(3-Etil-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-2-oxo-2-(2-o-tolil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
31	 <p data-bbox="400 607 1273 636">4-[4-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
32	 <p data-bbox="400 792 1358 860"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(6-fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida</p>
33	 <p data-bbox="400 1039 1278 1061">2-Oxo-2-(2-fenil indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-(4-tiofen-2-il metil piperazin-1-il)fenil]acetamida</p>
34	 <p data-bbox="400 1240 1337 1274"><i>N</i>-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenilindolizin-3-il)-acetamida</p>
35	 <p data-bbox="400 1453 1358 1487"><i>N</i>-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-o-tolil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
36	 <p data-bbox="400 1621 1302 1644">2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(2-piridin-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida</p>
37	 <p data-bbox="400 1778 1366 1800">2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il]-piridina-3-il]-acetamida</p>
38	 <p data-bbox="400 1935 1374 1955"><i>N</i>-[4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

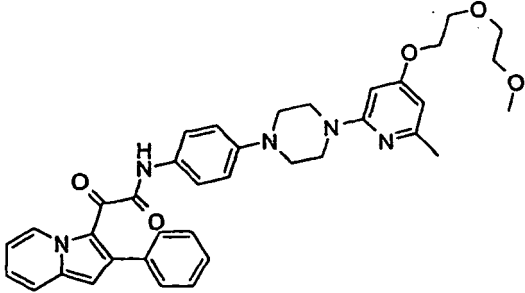
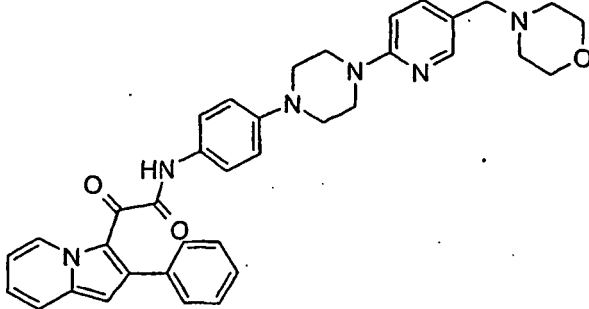
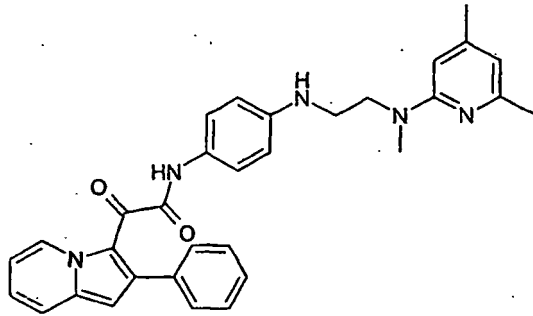
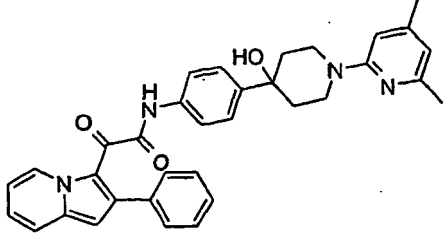
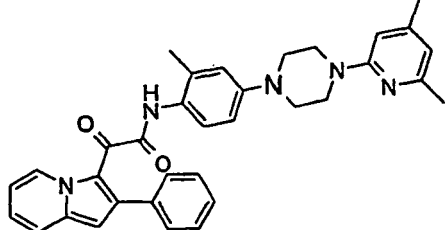
Ejemplo	Compuesto
39	 <p data-bbox="406 436 1316 465"><i>N</i>-{4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
40	 <p data-bbox="406 593 1428 622"><i>N</i>-{4-[4-(2-Metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida</p>
41	 <p data-bbox="406 761 1228 790">2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-(4-piridin-2-il-piperizin-1-il)-fenil]-acetamida</p>
42	 <p data-bbox="406 929 1324 958">2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-<i>N</i>-[4-(4-piridin-2-il-piperizin-1-il)-fenil]-acetamida</p>
43	 <p data-bbox="406 1097 1340 1126"><i>N</i>-{4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
44	 <p data-bbox="406 1265 1404 1294"><i>N</i>-{4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
45	 <p data-bbox="406 1444 1340 1485"><i>N</i>-{4-[4-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida</p>
46	 <p data-bbox="406 1758 1380 1787"><i>N</i>-[4-(4-Metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-[2-(2-metil-piridin-3-il)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida</p>
47	 <p data-bbox="406 1937 1332 2004">2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida</p>

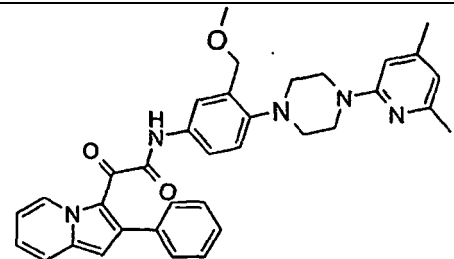
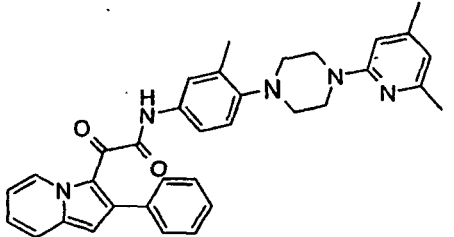
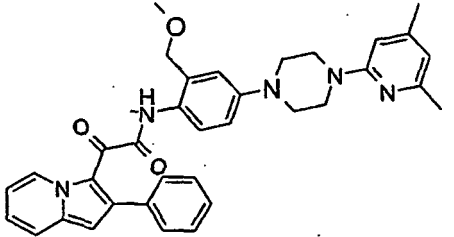
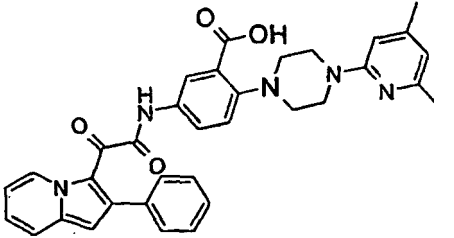
Ejemplo	Compuesto
48	 <p data-bbox="403 421 1385 450"><i>N</i>-[3-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
49	 <p data-bbox="403 618 1337 647"><i>N</i>-[4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
50	 <p data-bbox="403 779 1393 808"><i>N</i>-[5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
51	 <p data-bbox="403 958 1337 987">2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(piridina-3-sulfonil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida</p>
52	 <p data-bbox="403 1137 1385 1167"><i>N</i>-[4-[4-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
53	 <p data-bbox="403 1294 1393 1346">2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-<i>N</i>-[4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida</p>
54	 <p data-bbox="403 1525 1425 1554"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
55	 <p data-bbox="403 1720 1425 1776"><i>N</i>-[4-({2-[4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil)-metil-amino}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

Ejemplo	Compuesto
56	 <p data-bbox="406 622 1404 645"><i>N</i>-(4-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil)-fenil]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
57	 <p data-bbox="406 824 1420 875"><i>N</i>-(4-[4-[4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
58	 <p data-bbox="406 1048 1332 1088">2-(2-Ciclopropil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida</p>
59	 <p data-bbox="406 1238 1244 1256">2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-(4-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida</p>
60	 <p data-bbox="406 1429 1436 1447">2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida</p>
61	 <p data-bbox="406 1619 1428 1637"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(2-isopropil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida</p>
62	 <p data-bbox="406 1809 1428 1827">2-(2-terc-Butil-indolizin-3-il)-<i>N</i>-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida</p>
63	 <p data-bbox="406 2000 1404 2024"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida</p>

Ejemplo	Compuesto
64	 <p data-bbox="406 443 1332 495"><i>N</i>-(4-{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etoxi}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
65	 <p data-bbox="406 645 1332 674"><i>N</i>-(4-[2-(4,6-Dimetil-piridin-2-iloxi)-etoxi]-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
66	 <p data-bbox="406 898 1412 954"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida</p>
67	 <p data-bbox="406 1189 1428 1245"><i>N</i>-[4-({3-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
68	 <p data-bbox="406 1570 1428 1626"><i>N</i>-[4-(4-[6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
69	 <p data-bbox="406 1944 1380 1993"><i>N</i>-(4-([2-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-etil]-metil-amino)-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

Ejemplo	Compuesto
70	 <p data-bbox="406 414 1332 465"><i>N</i>-(4-{3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
71	 <p data-bbox="406 616 1332 638"><i>N</i>-(4-{2-(2,6-Dimetil-piridin-4-iloxi)-etoxil}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
72	 <p data-bbox="406 907 1332 943"><i>N</i>-(4-{4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-butil}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
73	 <p data-bbox="406 1198 1332 1234"><i>N</i>-(4-{4-(6-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
74	 <p data-bbox="406 1512 1332 1541"><i>N</i>-(4-{4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
75	 <p data-bbox="406 1814 1332 1845"><i>N</i>-(4-{4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il}-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

Ejemplo	Compuesto
76	 <p data-bbox="406 604 1380 658"><i>N</i>-[4-(4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxil]-6-metil-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
77	 <p data-bbox="406 981 1364 1032"><i>N</i>-[4-[4-(5-morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
78	 <p data-bbox="406 1361 1380 1406"><i>N</i>-[4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etilamino]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
79	 <p data-bbox="406 1664 1364 1711"><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-indolizin-3-il)-acetamida</p>
80	 <p data-bbox="406 1955 1348 2007"><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

Ejemplo	Compuesto
81	 <p><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
82	 <p><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
83	 <p><i>N</i>-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
84	 <p>Ácido 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico</p>

Estos compuestos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplos de Referencia 309 a 316

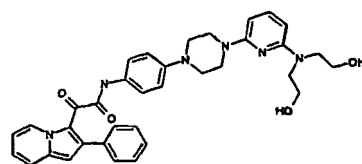
5

Ejemplo	Compuesto
309	2-[2-(4-bromo-fenil)-indolizin-3-il]- <i>N</i> -(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida
310	(2,2,2-Trifluoro- <i>N</i> -[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]- <i>N</i> -[2-piridin-2-iloxi]-etil)-acetamida
311	<i>N</i> -[4-[4-[Bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-amino]-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida
312	2-[2-(4-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-piperazin-1-il)-piridin-4-iloxi]-etil éster del ácido acético
313	<i>N</i> -[4-(4-[6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida
314	<i>N</i> -(4,6-Dimetil-piridin-2-ilmetil)-2,2,2-trifluoro- <i>N</i> -[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetil amino]-fenil]-acetamida
315	<i>N</i> -{2-(4,6-Dimetil-piridin-2-il-amino)-2,2,2,-trifluoro- <i>N</i> -[4-[2-oxo-2-(2-fenil indolizin-3-il) acetilamino] fenilo acetamida
316	<i>N</i> -[4-(4-[6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

Ejemplo 85: 2-(2-Bifenil-4-il-indolizin-3-il)-N-(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida

Una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-indolizin-3-il]-N-(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida (500 mg, 1,03 mmol) y ácido fenilborónico (248 mg, 2,05 mmol) en DMF seca (10 ml) se desgasificó minuciosamente. Se añadió carbonato potásico (422 mg, 3,06 mmol) y la purga continuó durante 10 min más.

Se añadió bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol), la mezcla se calentó a 80-90 °C y se mantuvo durante 5 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 4), después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120), eluyendo con acetato de etilo al 50%/éter de petróleo para proporcionar 2-(2-bifenil-4-il-indolizin-3-il)-N-(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida (200 mg, 40%) en forma de un sólido de color amarillo.

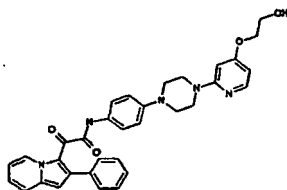
Ejemplo 86: N-[4-(4-{6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

A una solución de N-[4-(4-{6-[bis-(2-terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-amino}-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida (0,7 g, 0,81 mmol) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,28 g, 4,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 3%/cloroformo para producir N-[4-(4-{6-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-2-il}-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida (180 mg, 36%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplos 87 a 88

Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 86:

Ejemplo	Compuesto
87	<p>N-[4-(4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>
88	<p>N-[4-(4-[6-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida</p>

Ejemplo 89: N-(4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

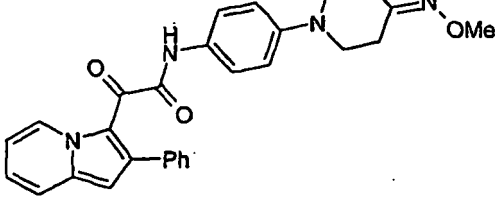
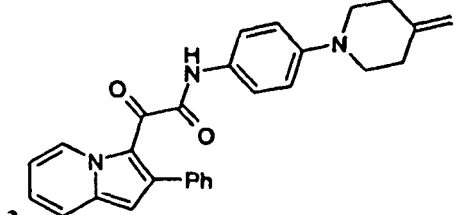
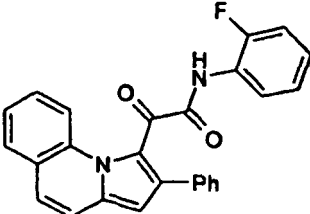
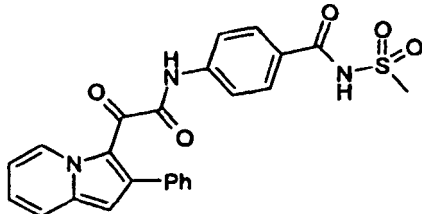
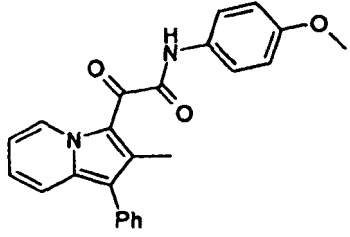
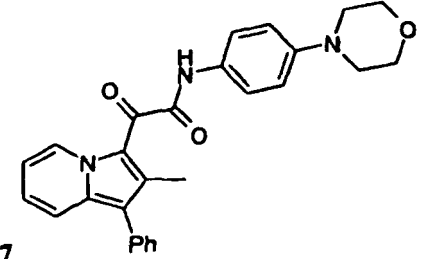
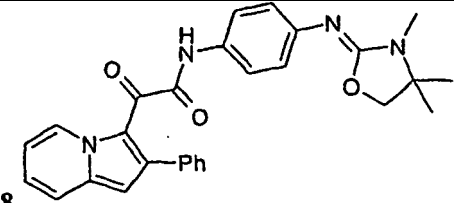
5 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,048 g, 1,16 mmol) a una solución agitada de 2-[2-(4-[4-(2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil)-piperazin-1-il)-piridin-4-iloxi]-etil éster del ácido acético (0,35 g, 0,58 mmol) en metanol (15 ml) a t.a. en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando metanol al 0-1% en diclorometano para proporcionar N-(4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida (0,142 g, 44%) en forma de un sólido de color amarillo.

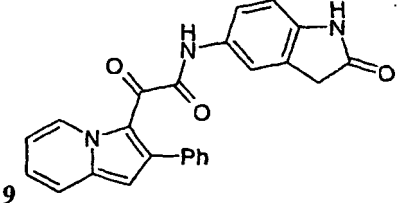
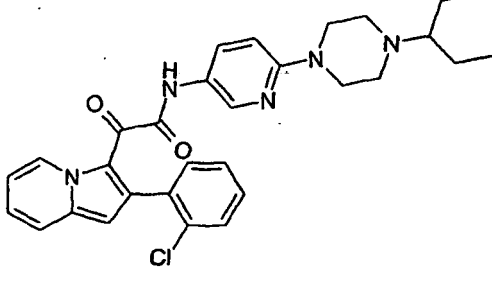
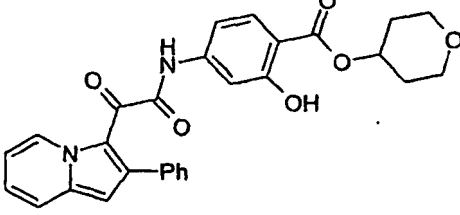
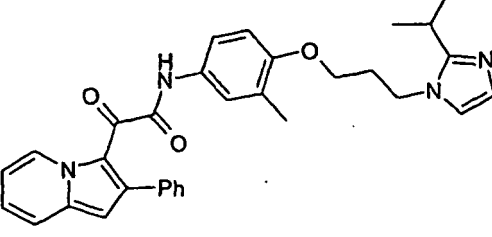
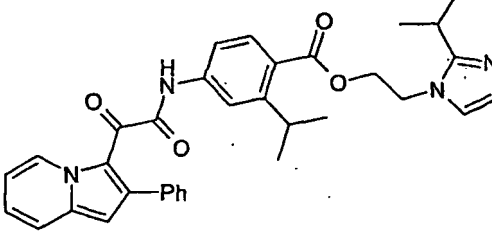
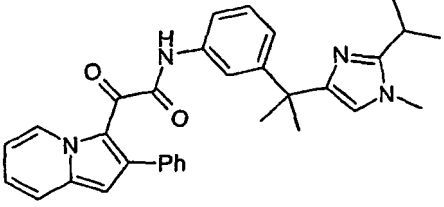
Ejemplos 90 a 92

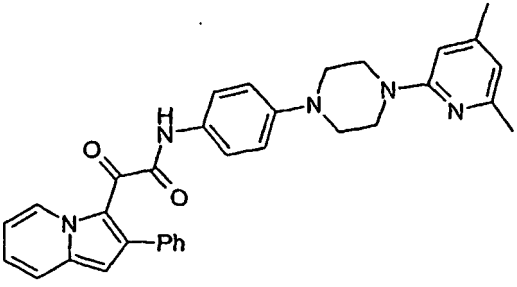
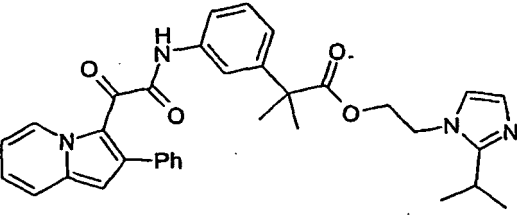
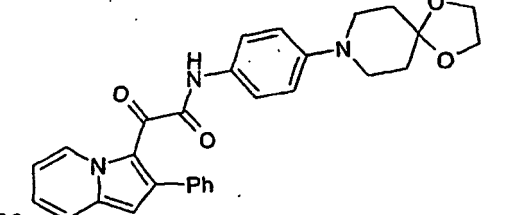
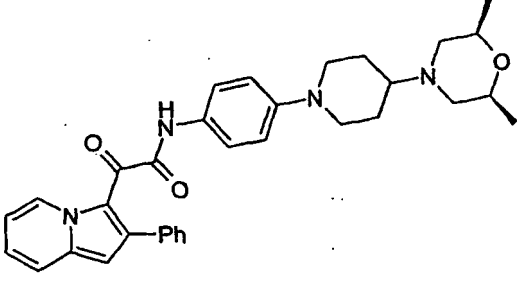
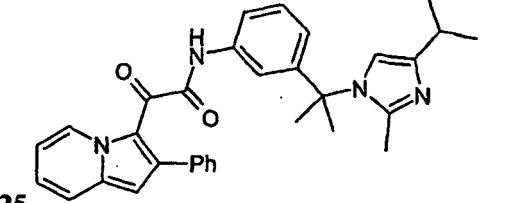
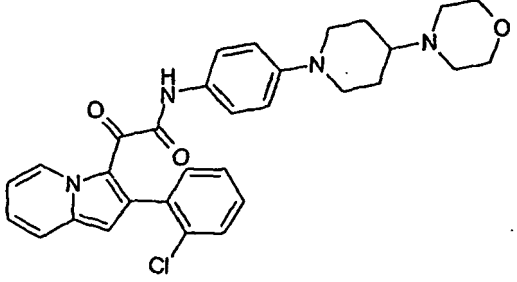
Los compuestos que se indican a continuación se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 89:

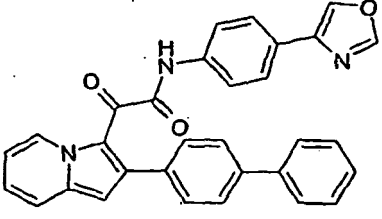
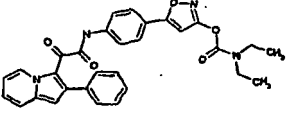
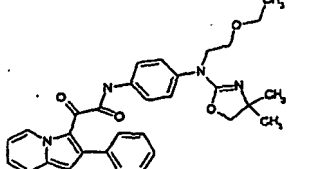
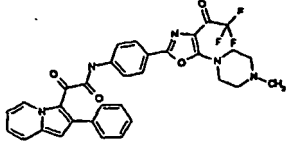
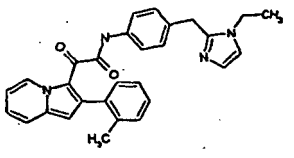
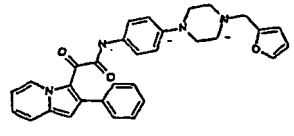
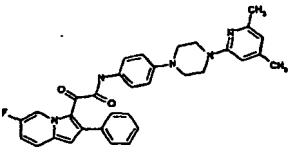
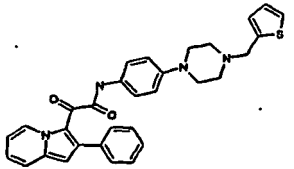
Ejemplo	Compuesto
90	 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-[2-(piridin-2-iloxi)-etilamino]-fenil]-acetamida
91	 N-[4-[(4,6-Dimetil-piridin-2-ilmetil)-amino]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida
92	 N-[4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il-amino)-etil amino]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

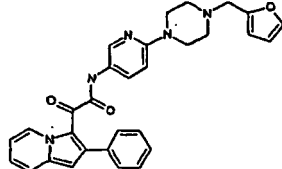
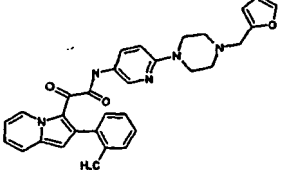
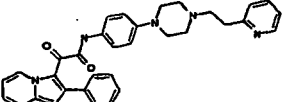
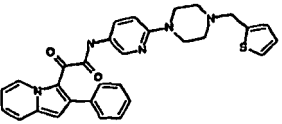
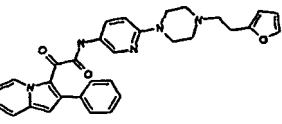
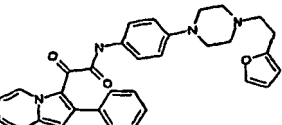
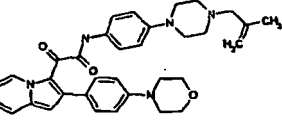
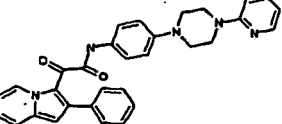
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
 1	¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 10,29 (s, 1H), 9,83 (d, 1H); 7,82 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,11 (s, 4H)	474 (M + H)

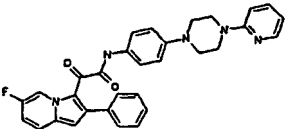
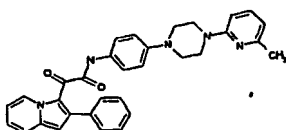
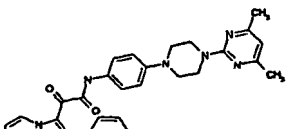
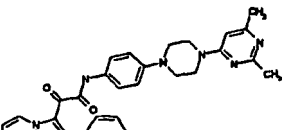
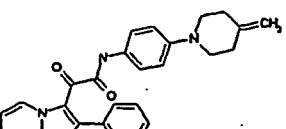
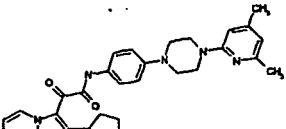
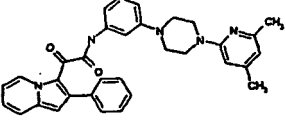
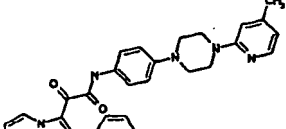
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p>2</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 9,7 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,5 (t, 2H).	467 (M + H)
<p>3</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,7 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (t, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 3,2 (t, 4H), 2,4 (t, 4H).	436 (M + H)
<p>Ejemplo de Referencia 4a</p> 	¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,1 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,56-7,31 (9H, m), 7,11-7,00 (3H, m), 6,73 (s, 1H)	409 (M + H)
<p>5</p> 	¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 12,0 (s a, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,85 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), ~3,3 (s, 3H, oscurecido por el disolvente)	462 (M + H)
<p>Ejemplo de Referencia 6a</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	385 (M + H)
<p>7</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,76 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).	440 (M + H)
<p>8</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,99 (td, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,31 (s, 6H)	467 (M + H)

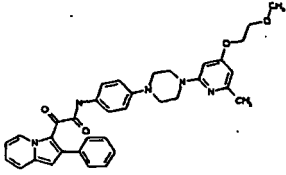
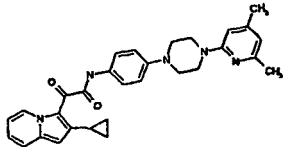
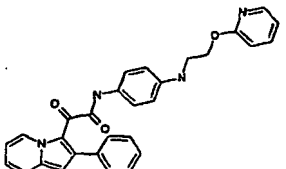
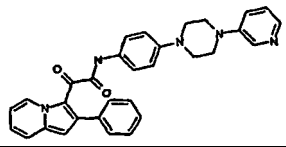
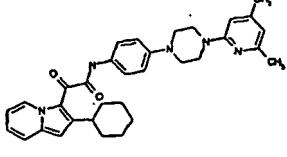
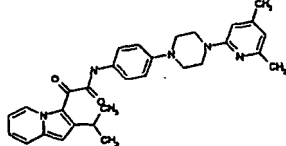
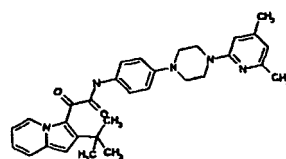
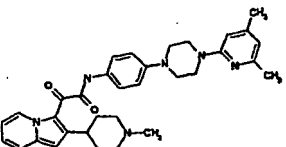
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
 <p>9</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,93 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,76-6,64 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,38-1,25 (s ancho, 2H)	396 (M + H)
 <p>10</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 3,48 (t, 4H), 2,6 (t, 4H), 2,3 (m, 1H), 1,5 (c, 4H), 0,9 (t, 6H).	530 (M + H)
 <p>11</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,84 (s, 1H), 9,74 (d, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H)	485 (M + H)
 <p>12</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 8,1 (s a, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,4-7,45 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,97 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,1 (d, 2H), 3,9 (d, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,25 (d, 6H).	521 (M + H)
 <p>13</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,8 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,1 (dd, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 4,5 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 1,3 (d, 6H), 1,2 (d, 6H).	563 (M + H)
 <p>14</p>	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,7 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 7,0- (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 1,6 (s, 6H), 1,3 (d, 6H).	505 (M + H)

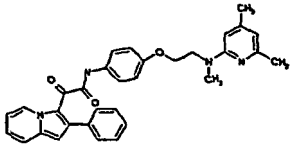
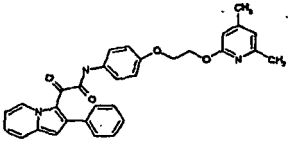
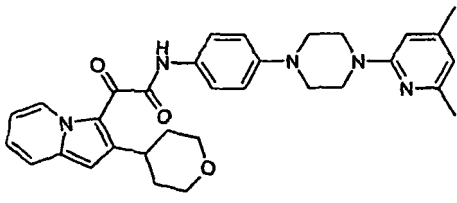
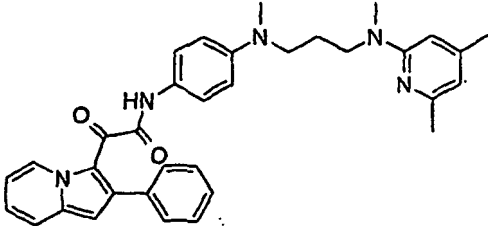
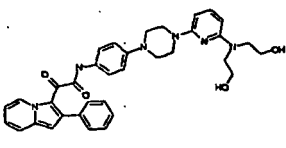
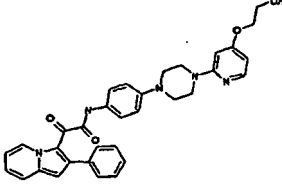
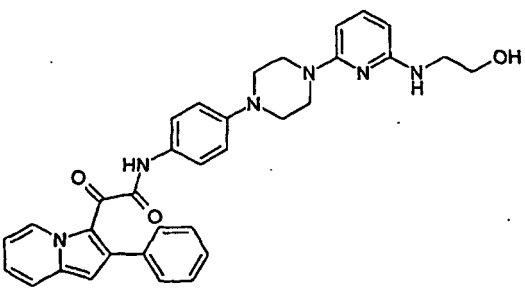
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p>21</p>  <p>(s, 4H)</p>	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,7 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,31-6,33 (s a, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	530 (M + H)
<p>22</p> 	¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9,79 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,32-7,24 (5H, m), 7,19 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,02-6,90 (3H, m), 6,20 (1H, m), 4,30 (2H, m), 4,05 (2H, m), 2,95 (1H, m), 1,50 (6H, s), 1,20 (6H, d).	563 (M + H)
<p>23</p> 	¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) 9,7 (1H, d), 8,1 (1H, s), 7,6 (1H, d), 7,5 (2H, m), 7,4 (4H, m), 7,1 (2H, m), 7,0 (1H, t), 6,8 (2H, m), 6,6 (1H, s), 4,0 (4H, s), 3,3 (4H, m), 1,8 (4H, m).	480 (M - H)
<p>24</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 9,7 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 3,7 (m, 4H), 2,8 (d, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,2 (d, 6H).	537 (M + H)
<p>25</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,20-7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,30 (d, 6H)	505 (M + H)
<p>26</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,3 (d, 2H), 4,2 (m, 4H), 3,7 (t, 1H), 3,4 (m, 4H), 3,3 (t, 2H), 1,9 (d, 2H), 1,6 (m, 2H)	543 (M + H)

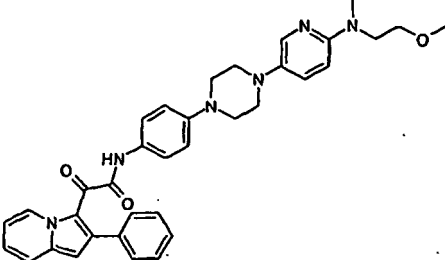
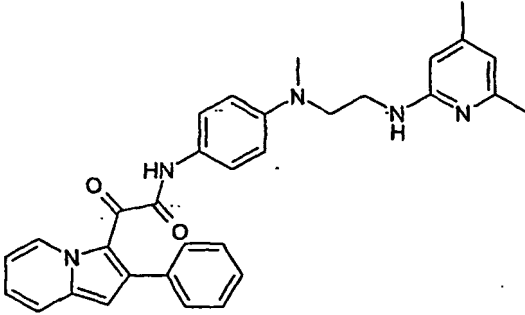
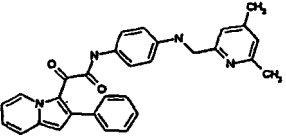
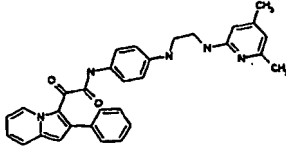
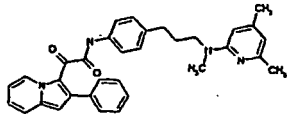
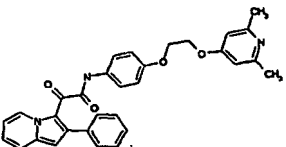
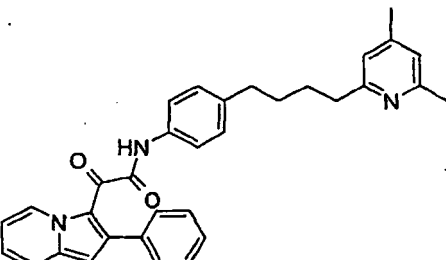
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p>85</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,77 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,54-7,42 (m, 6H), 7,39-7,27 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 6,70 (s, 1H)	484 (M + H)
<p>27</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (d, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,40- 7,45 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 6H), 7,0 (t, 1H), 6,7 (s, 2H), 3,4 (c, 4H), 1,2 (m, 6H)	523 (M + H)
<p>28</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,70 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,58-7,54 (d, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,54 (c, 2H), 3,40 (t, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,20 (t, 3H)	525 (M + H)
<p>29</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,70 (d, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 6H), 6,97 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,00 (a, 4H), 2,70 (a, 4H), 2,40 (s, 3H)	602 (M + H)
<p>30</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (d, 1H), 7,97 (s, 1H) 7,55 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,08 (t, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,2 (t, 3H)	462 (M + H)
<p>31</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,20-7,23 (m, 4H) 7,10 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,40 (d, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,70 (s, 4H)	505 (M + H)
<p>32</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,30 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,20 (d, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 3H), 6,55 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,15 (t, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)	548 (M + H)
<p>33</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,75 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 5H), 7,14-7,08 (d, 2H), 7,04-6,98 (m, 3H), 6,82-6,78 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 4H), 3,00-2,60 (ancho, 4H)	521 (M + H)

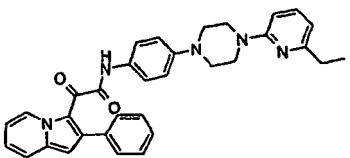
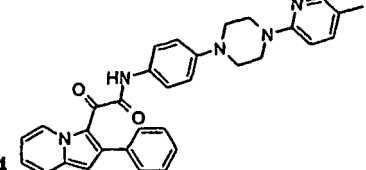
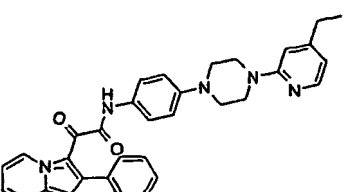
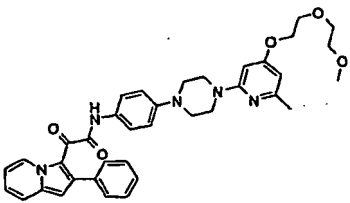
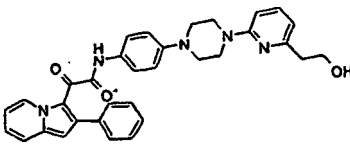
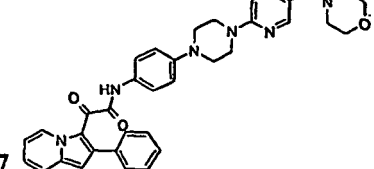
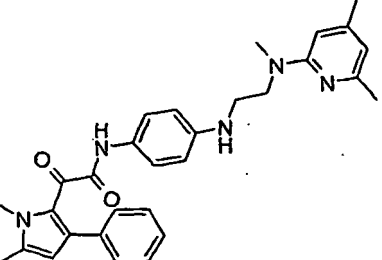
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">34</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,35 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,6 (s, 4H).	506 (M + H)
<p style="text-align: center;">35</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,60 (s, 4H), 2,30 (s, 3H)	520 (M + H)
<p style="text-align: center;">36</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,70-3,40 (m, 12H)	531 (M + H)
<p style="text-align: center;">37</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,31-7,26 (s, 4H), 7,00-6,98 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,53 (s, 4H), 2,62 (s, 4H)	522 (M + H)
<p style="text-align: center;">38</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58-6,54 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,2 (s ancho, 2H), 3,5 (s ancho, 4H), 3,34 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,9 (s ancho)	518 (M - H)
<p style="text-align: center;">39</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,75 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,29 (broad s, 4H), 2,98-2,60 (m, 8H)	519 (M + H)
<p style="text-align: center;">40</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,73 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56-7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,96-6,93 (t, 1H), 6,82-6,78 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,83 (s, 3H)	564 (M + H)
<p style="text-align: center;">41</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,30 (s, 4H)	502 (M + H)

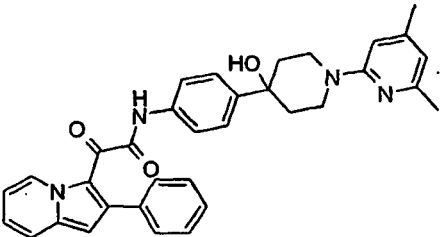
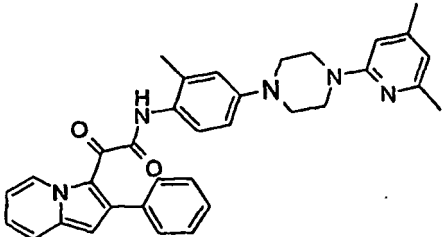
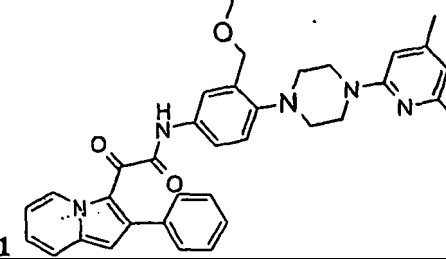
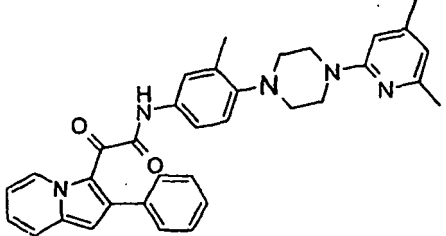
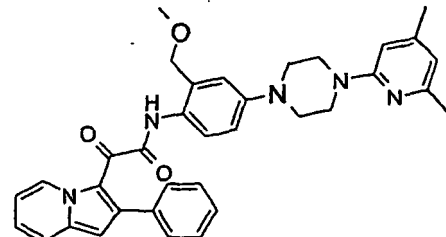
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">42</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,24-3,25 (s, 4H)	520 (M + H)
<p style="text-align: center;">43</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,75 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,54 (s ancho, 3H), 3,68 (s ancho, 4H), 3,25 (s ancho, 4H), 2,45 (s ancho, 3H)	516 (M + H)
<p style="text-align: center;">44</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (s ancho, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,53 (s, 3H)	531 (M + H)
<p style="text-align: center;">45</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36-7,28 (s, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	531 (M + H)
<p style="text-align: center;">46</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,35 (m, 4H)	451 (M + H)
<p style="text-align: center;">47</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,64 (d, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 8H)	522 (M + H)
<p style="text-align: center;">48</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,14 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,72-6,60 (m, 3H), 6,54-6,2 (m, 2H), 3,64 (s ancho, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	530 (M + H)
<p style="text-align: center;">49</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,70 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (d, 4H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,64 (ancho, 1H), 6,52 (d, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,35 (s, 3H)	516 (M + H)

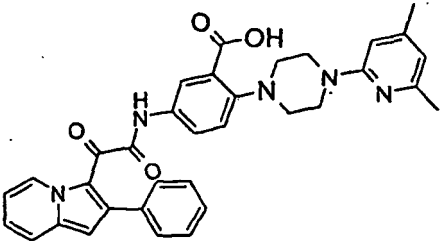
Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p>57</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,37 (s, 3H)	590 (M + H)
<p>58</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,70 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,39- (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,28 (t, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)	494 (M + H)
<p>90</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71-9,73 (d, 1H), 8,15-8,16 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60- 7,61 (d, 2H), 7,46-7,59 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 3H), 6,97-7,01 (a, 2H), 6,95-6,98 (t, 1H), 6,89-6,90 (t, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,54- 6,56 (d, 2H), 4,51-4,53 (t, 2H), 3,48-3,51 (t, 2H)	477 (M + H)
<p>59</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,36 (t, 4H), 3,28 (t, 4H).	502 (M + H)
<p>60</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 3,20 (t, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 5H)	536 (M + H)
<p>61</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,69 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (d, 6H)	496 (M + H)
<p>62</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,63 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,29 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)	510 (M + H)
<p>63</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 3,32 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,24 (2 s, 6H), 2,02 (m, 4H), 1,85 (m, 2H)	551,5 (M + H)

Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">64</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	519 (M + H)
<p style="text-align: center;">65</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	506 (M + H)
<p style="text-align: center;">66</p> 	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,71 (s, 1H), 9,83 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,72 (m, 4H).	538 (M + H)
<p style="text-align: center;">67</p> 	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,71 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (m, 2H)	546 (M + H)
<p style="text-align: center;">86</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,35-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,03-5,95 (dd, 2H), 3,98 (t, 4H), 3,20 (t, 4H), 3,62 (t, 4H), 3,22 (t, 4H)	605 (M + H)
<p style="text-align: center;">89</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,78 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,67 (t, 4H), 3,23 (t, 4H)	562 (M + H)
<p style="text-align: center;">87</p> 	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, ~6H, solvent overlap), 7,10 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,63-3,59 (m, 6H), 3,22 (t, 4H)	561 (M + H)

Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p>68</p> 	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,06 (s, 3H)	589 (M + H)
<p>69</p> 	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,58 (s ancho, 1H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)	518 (M + H)
<p>91</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,99 (d, 2H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 4,67 (s ancho, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	475 (M + H)
<p>92</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 4H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,43-3,37 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)	504 (M + H)
<p>70</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 4H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (t, 3H), 1,87 (m, 2H)	515 (M + H)
<p>71</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,73 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,44 (dd, 2H), 7,32-7,25 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,33-4,27 (m, 4H), 2,52 (s, 6H)	506 (M + H)
<p>72</p> 	^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 4H)	502,2 (M + H)

Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">73</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 3,76 (t, 4H), 3,27 (t, 4H), 2,79 (c, 2H), 1,29 (t, 3H)	530,2 (M + H)
<p style="text-align: center;">74</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,65-6,63 (m, 2H), 3,63 (t, 4H), 3,24 (t, 4H), 2,21 (s, 3H)	516,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">75</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,58 (c, 2H), 1,23 (t, 3H)	530,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">76</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (t, 4H), 2,37 (s, 3H)	634,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">88</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,73 (d, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,60-6,51 (dd, 2H), 4,63 (a, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,65 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H), 2,90 (s a, 2H)	546,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">77</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,68 (m, 8H), 3,40 (s ancho, 2H), 3,24 (t, 4H), 2,43 (s ancho, 4H)	601,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">78</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,71 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,96 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,02 (s ancho, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	518,3 (M + H)

Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">79</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,73 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44-7,29 (m, 8H), 7,17 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,81 (d, 3H)	545,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">80</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,22 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	543,9 (M + H)
<p style="text-align: center;">81</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,73 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 1,58 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	574 (M + H)
<p style="text-align: center;">82</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,72 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 5H), 6,99-6,97 and 6,90 (m and d, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	544,3 (M + H)
<p style="text-align: center;">83</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,76 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)	574,3 (M + H)

Ejemplo Número	Datos de RMN	Ión Molecular
<p style="text-align: center;">84</p> 	¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,76 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,25 (s ancho, 2H), 3,5 (s ancho, 2H), 3,13-3,08 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	574,3 (M + H)

Ejemplo 93: Medición de las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM)

5 Se pesaron con precisión entre 1 y 5 mg en un tubo Eppendorf estéril. Se disolvió el compuesto en DMSO para dar una solución que contenía 5 mg/ml. Los tubos se almacenaron a -20 °C hasta que se necesitaron.

El día del ensayo se mezclaron con un vortex las soluciones descongeladas para asegurar la homogeneidad. Se extrajeron 30 µl de solución y se añadieron a 570 µl de agua estéril en otro Eppendorf estéril. La solución mezclada de esta manera se utilizó para preparar una serie de diluciones dobles en agua, en una placa de pocillos profundos.

10 Se prepararon trece placas replicadas utilizando un minittrak aspirando 20 µl de cada pocillo en 11 placas de poliestireno transparente de 96 pocillos.

Se recolectaron esporas de *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus* [dos cepas], *Aspergillus terreus* [dos cepas], *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*) a partir de cultivos en medios agar Sabaraud en los que habían crecido durante 5 días, y se resuspendieron en PBS/Tween 80 hasta aproximadamente 1×10^7 ufc/ml. Se cultivaron otros hongos filamentosos (*Absidia corymbifera*, *Fusarium solani*, *Rhizomucor*, *Scedosporium* spp., *Trichophyton* spp.) en medio agar Sabaraud durante 2-10 días y las esporas/hifas se resuspendieron en PBS/Tween hasta dar aproximadamente 1×10^7 cfu/ml. Se cultivaron especies de *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*) en medio agar Sabaraud, se recogieron las células del agar utilizando un asa estéril y se resuspendieron en PBS/Tween 80 hasta aproximadamente 1×10^6 cfu/ml. Cada suspensión de organismos se diluyó en medio RPMI, que contenía un 2% de glucosa y tampón MOPS 0,135 M (pH 7,0) hasta $0,5 \cdot 2 \times 10^4$ cfu/ml para *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos y hasta $0,5 \cdot 2 \times 10^3$ cfu/ml para las levaduras. Se añadieron 80 µl de la suspensión de organismos a cada pocillo de la placa que contenía las diluciones del fármaco.

25 Esto produjo las placas CIM con un intervalo de fármaco de 50-0,05 mg/l y un inóculo de organismo de $1 \cdot 2 \times 10^4$ ufc/ml para *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos y $1 \cdot 2 \times 10^3$ ufc/ml para levaduras. Todas las placas se incubaron durante 24-48 h a 35 °C. Se evaluó el crecimiento controlando la densidad óptica a 485 nm para cada pocillo. La CIM de un compuesto es la concentración más baja de fármaco que inhibe el crecimiento de un organismo en >80% cuando se compara con un control libre de fármaco. La CIM se registra como mg/l. Se pueden utilizar otros medios de cultivo para el ensayo de susceptibilidad, y se puede evaluar también la actividad de los compuestos descritos en un medio que comprenda un 1% de glucosa, un 1% de cloruro amónico y un 0,5% de extracto de levadura (medio YAG). Para llevar a cabo los ensayos CIM en este medio, se preparan diluciones de los compuestos en placas de microtitulación como las descritas anteriormente. Las cepas fúngicas que se van a ensayar se hacen crecer y se recolectan de manera idéntica a la descrita anteriormente, cada suspensión de organismos se diluye entonces en medio YAG hasta $0,5 \cdot 2 \times 10^4$ ufc/ml para *Aspergillus* spp., y otros hongos filamentosos y $0,5 \cdot 2 \times 10^3$ cfu/ml para levaduras. Se añadieron 80 µl de una suspensión de organismos en cada pocillo de la placa que contenía las diluciones de fármaco. Esto produjo las placas CIM con un intervalo de fármaco de 50-0,05 mg/l y un inóculo de organismos de $1 \cdot 2 \times 10^4$ ufc/ml para *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos y de $1 \cdot 2 \times 10^3$ ufc/ml para levaduras. Todas las placas se incubaron durante 24 h a 35 °C. Se evaluó el crecimiento controlando la densidad óptica a 485 nm de cada pocillo. La CIM de un compuesto es la concentración de fármaco más baja que inhibe el crecimiento de un organismo en >70% al compararse con un control libre de fármaco. La CIM se registra como mg/l. En los casos en los que la CIM de un organismo es $\geq 0,05$ mg/l se repite la CIM utilizando un intervalo de concentraciones de 0,5- 0,0005 mg/l. Los ensayos CIM en medio YAG tienen puntos de corte más claros y CIM ligeramente más bajas que los que se realizaron en medio RPMI.

50 Se ensayaron los siguientes organismos: *Absidia corymbifera*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* AF293 y AF210, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* AT4 y AT49, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Fusarium solani*, *Rhizomucor* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Trichophyton mentagrophytes*, y *Trichophyton rubrum*.

Se pueden utilizar también en el ensayo anterior otros hongos entre los que se incluyen *Acremonium* spp.; *Alternaria alternata*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus parasiticus*; *Bipolaris* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Blumeria graminis*; *Cladosporium cladosporoides*; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Colletotrichium trifolii*; *Curvularia lunata*; *Colletotrichium trifolii*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*; *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala* spp.; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *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 jiroveci*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor* spp.; *Rhizopus* spp.; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigellii*; and *Ustilago maydis*. Los hongos se cultivan por procedimientos de referencia conocidos por los expertos en la técnica, y las CIM se determinan como se expuso anteriormente.

Resultados de la CIM en mg/ml (medio YAG):

Los siguientes resultados de las CIM se han agrupado en grados. De esta manera, un grado 1 representa una CIM mayor de 10 mg/l. Un grado 2 representa una CIM de 1 a 10. Un grado 3 representa una CIM de menos de 1 mg/l.

Ejemplo nº	A. flavus	A. fumigatus	A. fumigatus 210	A. niger	A. terreus	A. terreus 49
1	2	1	1	1	2	1
2	3	3	3	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3
4a*	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1
6a*	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	2
9	1	1	1	1	1	1
10	3	3	3	3	3	3
11	3	3	3	3	3	3
12	3	2	2	1	2	2
13	3	3	2	1	2	3
14	2	1	1	1	2	2
15	1	1	1	1	1	1
16	3	2	2	2	3	3
17	1	1	1	2	2	2
18	1	1	1	1	1	2
19	1	1	1	1	2	2
20	3	2	2	1	2	3
21	3	3	3	3	3	3
22	2	1	1	1	2	2
23	3	3	3	3	3	3
24	3	3	3	3	3	3
25	2	1	1	1	2	2
26	3	2	3	2	2	3
85	3	1	1	1	3	3
27	3	3	3	3	3	3
28	2	2	2	3	2	2
29	3	3	2	3	3	3
30	1	1	1	1	1	1
31	3	3	3	3	3	3
32	3	3	3	3	3	3

* Ejemplo de referencia

ES 2 451 659 T3

33	3	3	3	3	3	3
34	3	3	3	3	3	3
35	3	3	3	3	3	3
36	3	3	3	3	3	3
37	3	3	3	3	3	3
38	3	3	3	3	3	3
39	3	3	3	3	3	3
40	2	1	1	1	1	1
41	3	3	3	3	3	3
42	3	3	3	3	3	3
43	3	3	3	3	3	3
44	3	3	3	3	3	3
45	3	3	3	2	3	3
46	3	3	3	3	3	3
47	3	3	3	3	3	3
48	3	3	3	3	3	3
49	3	3	3	3	3	3
50	3	3	3	3	3	3
51	3	3	3	3	3	3
52	1	1	1	1	1	1
53	2	2	2	1	2	2
54	3	3	3	3	3	3
55	3	3	3	3	3	3
56	3	3	3	3	3	3
57	3	3	3	3	3	3
58	3	3	3	3	3	3
90	3	3	3	3	3	3
59	3	3	3	3	3	3
60	3	3	3	3	3	3
61	3	3	3	3	3	3
62	1	1	1	1	2	1
63	1	1	1	1	1	1
64	3	3	3	3	3	3
65	3	3	3	3	3	3
66	3	3	3	3	3	3
67	3	3	3	3	3	3
86	3	3	2	2	2	2
89	3	2	2	2	2	3
87	3	3	2	1	2	3
68	3	3	3	3	3	3
69	3	3	3	3	3	3
91	3	3	3	3	3	3
92	3	3	3	2	3	3
70	3	3	3	3	3	3
71	2	3	3	2	3	3
72	3	3	3	3	3	3
73	3	3	3	3	3	3
74	3	3	3	3	3	3
75	3	3	3	3	3	3
76	3	3	3	3	3	3
88	3	3	3	3	3	3
77	3	3	3	3	3	3
78	3	3	3	3	3	3
79	1	1	1	1	1	1
80	3	3	3	3	3	3
81	3	3	3	3	3	3
82	3	3	3	3	3	3
83	3	3	3	3	3	3
84	3	3	2	2	2	2

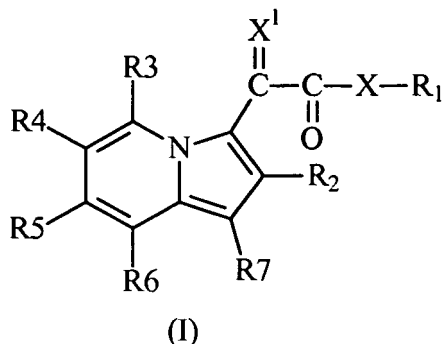
Resultados de la CIM de Fusarium solani a las 24 h (medio RPMI. FS2):

De nuevo, los resultados de la CIM siguientes se habían agrupado en grados como los descritos anteriormente.

Ejemplo número	CIM
2	3
3	3
13	2
21	3
23	3
24	2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado de indolizino de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

donde:

- X es un enlace, -NR⁸-, -O-, -S-, -SO- o -SO₂-;
- X¹ es O o NOR⁹, donde R⁹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 sin sustituir o sustituido;
- R1 representa -A3-L3-A4, -A3-L1-(A4)_p-(A11)_q-L3-A5, -A6-L1-A7, -A3-L4-A8, -A3-W, -A9, -A3-L1-A9 o -A10, donde p y q son iguales o diferentes y representan cero o 1;
- R8 representa hidrógeno, o un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, cicloalquilo C3-C6, -A1-L1-A2, -L2-A2, -COR' y -Y-Z;
- L1 es un enlace, -NR'¹-, -O-, -CO-, -OCO-, -OCONR'' o -CONR''-;
- L2 es un grupo alquileo C1-C4 o alquenileno C2-C4 sin sustituir o sustituido;
- L3 es un enlace o un grupo de fórmula -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_m-C(=O)-Het-(Alq³)_n-, -Alq⁴- o -SO₂-, donde Alq¹, Alq², Alq³ y Alq⁴ son iguales o diferentes y representan grupos alquileo C1-C4 sin sustituir, m, n, r y s son iguales o diferentes y representan cero o 1, y Het representa -O- o -NR⁹-, donde R⁹ es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir;
- L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8;
- A1 es un grupo arileno C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- A2, A3, A4, A5, A7 y A11 son iguales o diferentes y son arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o grupos heterociclilo de 5 a 12 miembros;
- A6 es un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo 5 a 12 miembros que está sustituido con al menos un arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido;
- A8 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- A9 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- A10 es un grupo heterociclilo de 13 a 15 miembros tricíclico sin sustituir o sustituido;
- W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR¹⁰-S(=O)₂-R'' donde R¹⁰ y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4;
- R2 es 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, halógeno o un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3;
- B1 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido;
- B2 es un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;
- B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido, donde 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un grupo seleccionado entre >C(=O), >S(=O)₂, >C(=NOR¹¹), donde R¹¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, >C=CH₂ o >C(-OCH₂CH₂O-);
- (i) R3 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR''', -COR', -CN, -NO₂, -NR''', CF₃ o -Y-Z, y R4 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR''', -COR', -CN, -NO₂, -NR''', CF₃, -Y-Z o un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11, donde Het es -NR¹² o -O- siendo R¹² hidrógeno o alquilo C1-C4, Alq⁵ es alquileo C1-C6 y A11 es arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, o (ii) R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido,
- R5 y R6 representan independientemente arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR''', -COR', -CN, -NO₂, -NR''', CF₃ o -Y-Z;

R7 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R'', -COR', -CN, -NO₂, -NR'R'', CF₃, -Y-Z, arilo C6-C10 o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido;

5 Y es alqueno C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8;

Z es 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

10 R' y R'' representan independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8 o alquino C2-C8, donde el sustituyente o sustituyentes en un grupo o resto alquilo, alqueno, alquino o alqueno sustituido se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, amino, (alquil C1-C4)amino, di(alquil C1-C4)amino, alcoxi C1-C4, -CO₂H y -CO₂(alquilo C1-C4), donde los sustituyentes están sin sustituir o sustituidos adicionalmente con un grupo alcoxi C1-C4 sin sustituir; y

15 el sustituyente o sustituyentes en un grupo o resto cicloalquilo, arilo o heterociclilo sustituido en la posición A1 a A12, B1 a B3 o R2 a R8 se seleccionan entre alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, fenilo sin sustituir, -Z o -Y-Z;

con la condición de que el compuesto no sea:

20 N-(2,4-Dimetoxi-fenil-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-piperidin-1-il-fenil)-acetamida,
N-(4-Morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-tiomorfolin-4-il-fenil)-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetamida,
N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
25 N-Bencil-N-metil-3-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzamida,
N-[4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
1-Metil-4-{4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil}-tiomorfolin-1-ilo,
N-(4-Oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(piridin-2-il-amino)-fenil]-acetamida,
30 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-acetamida,
2-Oxo-N-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
éster metílico del ácido 1-{4-[2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil}-pirrolidina-2-carboxílico,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(pirimidin-2-il-amino)-fenil]-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-[4-(tiazol-2-il-amino)-fenil]-acetamida,
35 N-[4-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(3-Oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(4-Oxazol-5-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-(4-Dimetilamino-3-oxazol-2-il-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-tiazol-2-il-fenil)-acetamida,
N-(1,5-Dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
40 N-[4-Metil-3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizin acetamida,
alfa-Oxo-2-fenil-N-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-3-indolizinacetamida,
N-[2-[(4-Clorofenil)amino]carbonil]fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinacetamida,
N-[5-[(Dietilamino)sulfonil]-2-(4-morfolinil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizineacetamida,
alfa-Oxo-N-(3-fenoxifenil)-2-fenil-3-indolizinacetamida,
45 alfa-Oxo-2-fenil-N-[4-(1-piperidinil)fenil]-3-indolizinacetamida,
3-[[oxo(2-fenil-3-indolizinil)acetil]amino]propil éster del ácido 3-[(2,6-Dimetil-4-morfolinil)sulfonil]-benzoico,
N-(2,3-Dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinacetamida,
alfa-Oxo-N-(2-fenoxifenil)-2-fenil-3-indolizinacetamida,
alfa-Oxo-2-fenil-N-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-3-indolizinacetamida,
50 N-[2-Cloro-5-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-alfa-oxo-2-fenil-3-indolizinacetamida,
alfa-Oxo-N-[(3-fenoxifenil)metil]-2-fenil-3-indolizinacetamida,
2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-N-(4-piperidin-1-il-fenil)-acetamida,
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los compuestos anteriores, 1,2-bis(2-(4-bromofenil)-1-fenilindolizin-3-il)etano-1,2-diona,
55 1,2-bis(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)indolizin-3-il)etano-1,2-diona,
1,2-bis(2-(4-nitrofenil)-1-fenilindolizin-3-il)etano-1,2-diona, o
1,2-bis(2-(4-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)indolizin-3-il)etano-1,2-diona,
1-[Oxo(2-fenil-3-indolizinil)acetil]-4-fenil-piperazina, o
1-(2-furanilcarbonil)-4-[oxo(2-fenil-3-indolizinil)acetil]-piperazina.

60

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es -NR8- o -O-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es -NR8- y R8 es hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir.

65

4. Un compuesto como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde A3 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo heterociclilo insaturado sin sustituir o sustituido de 5 ó 6 miembros, A4 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 7 miembros, A5 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, A6 es un grupo fenilo que está sustituido con un fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido, A7 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, A8 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros, A9 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 8 a 12 miembros, donde 1 átomo de carbono en el anillo se ha reemplazado con un grupo C(=O), A10 es un grupo heterociclilo tricíclico sin sustituir o sustituido de 13 a 15 miembros, A11 es un grupo arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido un grupo heterociclilo insaturado sin sustituir o sustituido de 5 ó 6 miembros,
- 10 L1 es un enlace o un grupo -NR'- o -CONR'R", donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C4 sin sustituir, L3 es un enlace o un grupo de fórmula -(Het)_r-Alq¹-(Het)_s-, -(Alq²)_mC(=O)-Het-(Alq³)_n-, -Alq⁴- o -SO₂-, donde Alq¹ es un grupo alquileo C1-C3 sin sustituir, Alq² es un grupo alquileo C2-C3 sin sustituir, Alq³ es un grupo alquileo C1-C2 sin sustituir, Alq⁴ es un grupo alquileo C1-C4 sin sustituir, y Het es -O- o -NR9-, donde R9 es hidrógeno o alquilo C1-C2 sin sustituir, L4 es un grupo imino -N=, donde el doble enlace está unido al grupo A8, W es un grupo de fórmula -C(=O)-NR10-S(=O)2-R" donde R10 y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2.
5. Un compuesto como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X¹ es O.
- 20 6. Un compuesto como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R2 es un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y halógeno.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R2 es un grupo de fórmula -B1-B2 o -B3, donde B1 es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido, B2 es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido o heterociclilo de 5 a 6 miembros, y B3 es un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde 1 átomo de carbono en el anillo se reemplaza por >C(=O)-, >S(=O)₂-, >C(=NOR11), >C(NR11), >C(=CH₂) o >C(-OCH₂CH₂O-), donde R11 es hidrógeno o alquilo C1-C2.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde (i) R3 representa arilo C6-C10, un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, -(alquileo C1-C4)-(arilo C6-C10), -(alquileo C1-C4)-(heterociclilo de 5 a 12 miembros), hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃, o -Y-Z, y R4 representa un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11 donde Het es -NR12 o -O-, siendo R12 hidrógeno o alquilo C1-C4, Alq⁵ es alquileo C1-C6 y A11 es arilo C6-C10 o un grupo heterociclilo de 5 a 12 miembros, o (ii) R3 y R4, junto con los átomos de carbono del anillo a los que están unidos, forman un grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde R4 es un grupo de fórmula -Het-Alq⁵-A11 y R3 es hidrógeno, alquilo C1-C4 sin sustituir o alcoxi C1-C4 sin sustituir, donde Het representa -NR12- o -O-, donde R12 es hidrógeno o alquilo C1-C2, Alq⁵ es un grupo alquileo C1-C4 sin sustituir, y A11 es un grupo heterociclilo sin sustituir o sustituido de 5 a 6 miembros.
- 40 10. Un compuesto como se ha indicado en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, -OR', -CO₂R', -CONR'R", -COR', -CN, -NO₂, -NR'R", CF₃ o -Y-Z, o donde R7 es un arilo C6-C10 sin sustituir o sustituido o un grupo de fórmula -Alq⁶-L5-A12, donde Alq⁶ 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 grupo arilo C6-C10 o heterociclilo de 5 a 12 miembros sin sustituir o sustituido.
- 45 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 50 2-(2-Metil-1-fenil-indolizin-3-il)-N(4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida,
2-(2-Bifenil-4-il-indolizin-3-il)-N(4-oxazol-4-il-fenil)-2-oxo-acetamida,
N-[4-[3-(2-Isopropil-imidazol-1-il)-propoxi]-3-metil-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
55 N-[3-Isopropil-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-propoxi]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
tetrahidropirán-4-il éster del ácido 2-hidroxi-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-Isopropil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-Metil-2-[3-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-
60 propiónico,
N-[4-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[3-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[1-(2-Isopropil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[3-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
65 N-[4-[1-(2-Isopropil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[3-[1-(4-Isopropil-2-metil-imidazol-1-il)-1-metil-etil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,

N-{4-[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-*N*-[4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxazol-2-il-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 5 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[3,4,4-trimetil-oxazolidin-(2*Z*)-ilidenoamino]-fenil]-acetamida,
N-(4-Metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-Oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(4-Metoxiimino-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 10 *N*-[4-{3-[(*Z*)-Metoxiimino]-pirrolidin-1-il}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(4-Metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-indolizin-3-il]-*N*-(2-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H* pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-2-oxo-acetamida,
 2-(2-isopropil-imidazol-1-il)-etil éster del ácido 2-metil-2-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-
 15 propiónico,
 5-[4-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-fenil]-isoxazol-3-il éster del ácido dietil-carbámico,
N-[4-[(4,4-Dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(2-etoxi-etil)-amino]-fenil]-2-oxo-2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-oxazol-2-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(3-Etil-1*H*-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-2-oxo-2-(2-*o*-tolil-indolizin-3-il)-acetamida,
 20 4-[4-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(6-fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-tiofen-2-il metil piperazin-1-il)fenil] acetamida,
N-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[5-(2-Furan-2-il-metil-piperazin-il)-peridin-2-il]-2-oxo-2-(2-*o*-tolil-indolizin-3-il)-acetamida,
 25 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(2-piridin-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-piridina-3-il]-acetamida,
N-[4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(2-Furan-2-il-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(2-Metil-alil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida,
 30 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida,
 2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il) fenil] acetamida,
N-[4-[4-(6-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 35 *N*-[4-(4-Metileno-piperidin-1-il)-fenil]-2-[2-(2-metil-piridin-3-il)-indolizin-3-il]-2-oxo-acetamida,
 2-(2-Ciclopentil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida,
N-[3-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[5-[4-(2,2-Dimetil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 40 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(piridina-3-sulfonil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida,
N-[4-[4-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-(6-Fluoro-2-fenil-indolizin-3-il)-2-oxo-*N*-[4-[4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-fenil]-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-{{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etil}-metil-amino}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 45 *N*-[4-[4-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-[4-(2-Metoxi-etoxi)-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 2-(2-Ciclopropil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida,
 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-[4-(4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida,
 2-(2-Ciclohexil-indolizin-3-il)-*N*-[4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-acetamida,
 50 *N*-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-(2-isopropil-indolizin-3-il)-2-oxo-acetamida,
 2-(2-terc-Butil-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)-piperazin-1-il]-fenil]-2-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-indolizin-3-il]-2-oxoacetamida,
N-[4-{2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etoxi}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-[2-(tetrahidropiran-4-il)-indolizin-3-il]-acetamida,
 55 *N*-[4-{{3-[(4,6-dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-metil-amino}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-{{2-(4,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-etil}-metil-amino}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-{3-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-propil}-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 60 *N*-[4-[2-(2,6-Dimetil-piridin-4-iloxi)-etoxi]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-butil]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(6-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-[4-[4-(4-etil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
 65 *N*-[4-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-6-metil-piridin-2-il]-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-
 acetamida,

- N*-{4-[4-(5-morfolin-4-il-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[2-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil-amino]-etilamino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4-hidroxi-4',6'-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']-bipiridinil-4-il)-fenil]-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
- 5 *N*-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metoximetil-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
- 10 Ácido 2-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-[2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetilamino]-benzoico,
N-{4-[4-{6-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-piridin-2-il}-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-[6-(2-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
N-{4-[4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida,
- 15 2-Oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-*N*-{4-[2-(piridin-2-il)-etilamino]-fenil}-acetamida,
N-{4-[(4,6-Dimetil-piridin-2-il)-metil]-amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida, y
N-{4-[2-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-amino]-etil amino]-fenil}-2-oxo-2-(2-fenil-indolizin-3-il)-acetamida

y sales farmacéutica y agrícolamente aceptables de los mismos.

- 20 12. Una composición que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, o un vehículo o diluyente aceptable en agricultura.
13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal como terapia.
- 25 14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 donde la enfermedad está producida por una especie de *Aspergillus* o *Candida*, o donde la enfermedad está producida por un dermatofito fúngico.
- 30 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 donde la enfermedad es Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), o asma.
- 35 17. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad fúngica.
18. Un procedimiento para controlar una enfermedad fúngica en una planta, cuyo procedimiento comprende la aplicación en la localización de la planta de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 40 19. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un fungicida agrícola.