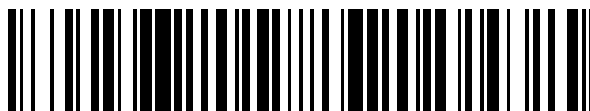


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 032**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11802072 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2668187**

54 Título: **5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepinas y 6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepinas sustituidas antifúngicas novedosas con derivados de benceno bicíclicos**

30 Prioridad:

21.12.2010 EP 10196201

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

19.01.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MEERPOEL, LIEVEN;
MAES, LOUIS JULES ROGER MARIE y
DE WIT, KELLY**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 527 032 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

5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas sustituidas antifúngicas novedosas con derivados de benceno bicíclicos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a 5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas novedosas, ambas sustituidas con derivados de benceno bicíclicos, activas principalmente contra infecciones fúngicas sistémicas y por dermatofitos. La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo así como al uso de dichos compuestos como medicamento.

10

Antecedentes de la invención

15

Dermatofito es una etiqueta común para un grupo de 3 tipos de hongos que provocan comúnmente enfermedad de la piel en animales y seres humanos. Estos géneros anamórficos (hongos asexuales o imperfectos) son: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Hay aproximadamente 40 especies en estos 3 géneros.

20

Los dermatofitos provocan infecciones de la piel, el cabello y las uñas debido a su capacidad para obtener nutrientes a partir de material queratinizado. Los organismos colonizan los tejidos de queratina y se provoca inflamación por la respuesta del huésped a subproductos metabólicos. Se restringen habitualmente a la capa cornificada de la epidermis debido a su incapacidad para penetrar en tejido viable de un huésped inmunocompetente. Sin embargo, ocasionalmente los organismos sí invaden los tejidos subcutáneos, dando como resultado el desarrollo de querión.

25

La invasión provoca una respuesta del huésped que oscila entre leve y grave. Proteinasa ácida, elastasa, queratinasa y otras proteinasas actúan según se informa como factores de virulencia.

30

Las infecciones fúngicas sistémicas (IFS) son estados potencialmente mortales que afectan lo más comúnmente a pacientes con inmunidad reducida que resultan a menudo de intervenciones terapéuticas para tratar enfermedades malignas. El número de IFS en los hospitales modernos sigue aumentando, y el número de diferentes hongos que se han implicado en IFS es grande y todavía creciente. A pesar de muchos casos de candidiasis y aspergilosis invasivas, ha habido un aumento de la incidencia de infecciones debidas a otros mohos como *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.*, y *Zygomycetes*, *Rhizopus* y *Mucor spp.* Por tanto, es necesario que los agentes terapéuticos eficaces que tratan todas estas infecciones muy bien tengan un amplio espectro de actividad. En las pasadas décadas se han usado itraconazol, fluconazol, ketoconazol y anfotericina B intravenosa o liposomal en IFS, y todos estos agentes tienen sus limitaciones con respecto al espectro, la seguridad o la facilidad de administración. Más recientemente se han investigado una tercera generación de azoles e introducido en el mercado, mejorando las opciones de tratamiento en unidades de cuidados intensivos. Voriconazol (Vfend™) y posaconazol (Noxafil™) muestran mucha mejora del tratamiento hacia IFS invasiva potencialmente mortal tal como candidiasis, aspergilosis, e infecciones debidas a especies de *Fusarium* a dosificaciones clínicas relevantes. Además, posaconazol muestra eficacia contra infecciones provocadas por los *Zygomycetes spp* emergentes. Las equinocandinas, tales como anidulafungina, caspofungina y micafungina, que son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-β-glucano en paredes celulares fúngicas, presentan alta eficacia contra *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, pero no presentan actividad contra *Cryptococcus*, *Fusarium* o *Zygomycetes spp.* De todos los agentes antimicóticos, los azoles representan todavía una clase única de compuestos que presentan el espectro antifúngico más amplio por medio de la inhibición de 14-α-desmetilasa, una enzima que es esencial para la biosíntesis de ergosterol en hongos.

35

40

45

50

55

La onicomiosis es la enfermedad más común de las uñas y constituye aproximadamente la mitad de todas las anomalías de las uñas. La prevalencia de la onicomiosis es de aproximadamente el 6-8% en la población adulta. Los patógenos causantes de la onicomiosis incluyen dermatofitos, *Candida* y mohos no dermatofíticos. Los dermatofitos son los hongos más comúnmente responsables de la onicomiosis en los países occidentales de clima templado; mientras tanto, *Candida* y mohos no dermatofíticos están más frecuentemente implicados en los trópicos y subtrópicos. *Trichophyton rubrum* es el dermatofito más común implicado en la onicomiosis. Otros dermatofitos que pueden estar implicados son *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*. Otros patógenos causantes incluyen *Candida* y mohos no dermatofíticos, en particular miembros del género de mohos *Scytilidium* (también *Neoscytilidium*), *Scopulariopsis* y *Aspergillus*.

60

Se han descrito 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas en J. Chem. Soc. (C), 2732-2734 (1971); J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976); y J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244 (1979). Los compuestos dados a conocer en estas referencias tienen todos una sustitución diferente en el resto fenilo en la posición 4 y además no se notificaron actividades biológicas en ninguna de estas referencias.

65

Se ha descrito una nueva ruta sintética para dar pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinas con aril(heteroaril)-anillado en Org. Biomol. Chem., 8, 3316-3327 (2010).

Los compuestos 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzo-diazepina (número de registro CAS [845288-06-4]) y 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina HCl (número de registro CAS [1215546-57-8]) están disponibles comercialmente, pero no se conoce uso para estos compuestos.

5 El documento WO 02/34752 describe 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepinas 4-sustituidas como una nueva clase de compuestos antifúngicos. Sin embargo, el documento WO 02/34752 no da a conocer el presente patrón de sustitución en el resto fenilo en la posición 4.

10 La tesis doctoral de De Wit K. describe la implementación de una plataforma de evaluación micológica *in vitro* e *in vivo* y la obtención del perfil de actividad de pirrolobenzodiazepinas antifúngicas (Tesis doctoral; Universidad de Amberes, Bélgica; Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Biomédicas y Veterinarias; Departamento de Ciencias Biomédicas; 2011; 220 p.).

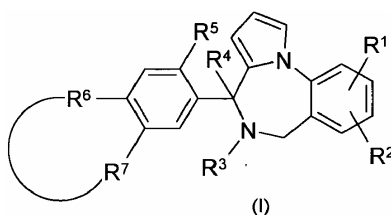
15 Los compuestos antifúngicos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención son diferentes estructuralmente y pueden tener potencia mejorada, propiedades de estabilidad metabólica mejorada, solubilidad mejorada, unión plasmática mejorada, inhibición del canal de hERG reducida, sensibilidades frente a citocromo P450 reducidas o biodisponibilidad mejorada en comparación con compuestos dados a conocer en la técnica anterior. Preferiblemente dichos compuestos tienen un espectro antifúngico amplio, y mantienen adecuadamente una alta eficacia terapéutica y adecuadamente baja toxicidad u otros efectos secundarios.

20 Por consiguiente es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos con actividad antifúngica para superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar compuestos alternativos útiles.

25 Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como compuestos antifúngicos.

30 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

35 R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno o halo;

40 R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es hidrógeno o alquiloxilo C_{1-4} ;

45 R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_n-$ (a),

$-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$ (d),

50 o

$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$ (b),

55 $-(CH_2)_r-Y^{2a}-CH_2-Y^{2b}-(CH_2)_q$ (e);

$-(CH_2)_s-$ (c),

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

5 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2, 3 ó 4;

15 s representa 3, 4 ó 5;

t representa 1, 2 ó 3;

r representa 0 ó 1;

20 q representa 0 ó 1;

siempre que al menos uno de r y q sea 1;

25 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos;

siempre que el compuesto no sea 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl.

30 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Los presentes compuestos son agentes útiles para combatir hongos *in vivo*.

35 Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones provocadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomiosis.

Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

50 En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los presentes compuestos, se deduce que son adecuados para su uso como medicamento.

55 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas.

60 Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su biodisponibilidad potenciada, propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, propiedades PK mejoradas, inhibición del canal de hERG reducida o sensibilidades frente a citocromo P450 reducidas en comparación con los compuestos dados a conocer en la técnica anterior.

65 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o

ventajosas.

Descripción detallada

- 5 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa.

Siempre que se use el término “sustituido” en la presente invención, pretende indicarse, a menos que se indique otra cosa o quede claro a partir del contexto, que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa “sustituido” se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación para dar un agente terapéutico.

15 Siempre que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono.

20 El término “halo” o “halógeno” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique otra cosa o quede claro a partir del contexto.

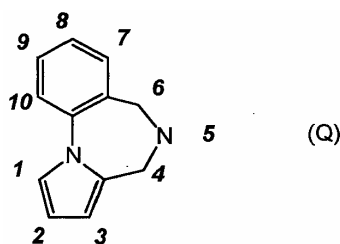
El término “alquilo C_{1-4} ” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C_{1-4} comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C_{1-4} incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *tert*-butilo), y similares.

35 El término “alquiloxilo C_{1-4} ” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula $-OR^a$ en la que R^a es alquilo C_{1-4} . Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo C_{1-4} adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *tert*-butiloxilo.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura aceptadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión del producto 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006).

40 En el caso de formas tautoméricas, debe estar claro que la otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Los átomos en el sistema tricíclico se numeran tal como se muestra en la siguiente fórmula (Q):



45 Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

50 Tal como se usa en la descripción, siempre que se use el término “compuesto(s) de fórmula (I)”, pretende incluirse las formas estereoisoméricas del/de los mismo(s), y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos del/de los mismo(s).

55 Los términos “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas” anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento se usan de manera intercambiable.

El término “formas estereoisoméricas” tal como se usa anteriormente en el presente documento define todas las

posibles formas isoméricas que pueden presentar los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique otra cosa, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas.

5 La definición de "compuesto de fórmula (I)" incluye inherentemente todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) o bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Se abarcan formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de esta invención. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce puede designarse mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada en un plano.

20 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, eso significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, además preferiblemente menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s). Por tanto, cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

30 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no indicadas explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

35 Los compuestos de fórmula (I) se han dibujado en el presente documento en una única forma tautomérica, los diferentes tautómeros son equivalentes entre sí y se incluyen todas las posibles formas tautoméricas dentro del alcance de la invención.

40 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

45 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

50 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatrina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un compuesto según la invención pretende comprender inherentemente todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" quiere decirse cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos emisores de positrones o de rayos gamma. Para técnicas de unión a radioligando, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para obtención de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, lo que limita por tanto su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula los conoce bien el experto.

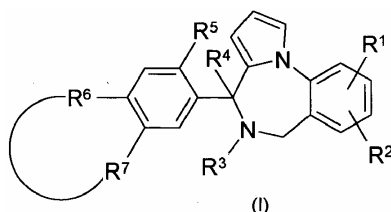
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva los entienden bien los expertos en la técnica.

Se exponen ahora características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

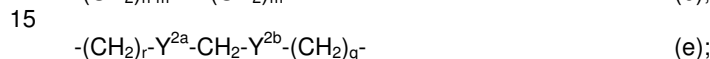
o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄;

5 R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



o



20 en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

25 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2, 3 ó 4;

35 s representa 3, 4 ó 5;

t representa 1, 2 ó 3;

r representa 0 ó 1;

40 q representa 0 ó 1;

siempre que al menos uno de r y q sea 1;

45 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos;

siempre que el compuesto no sea 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina HCl.

50 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R¹ es halo, alquilo C₁₋₄ o alquioxilo C₁₋₄; en particular en la que R¹ es halo;

55 R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

60 R⁵ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:





o



en la que el radical bivalente $-\text{R}^6-\text{R}^7-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo;

Y^1 representa O, NR^{8a} o S;

15 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2, 3 ó 4;

25 s representa 3, 4 ó 5;

t representa 1, 2 ó 3;

30 r representa 0 ó 1;

q representa 0 ó 1; siempre que al menos uno de r y q sea 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R^1 es halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ; en particular en la que R^1 es halo;

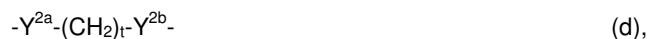
40 R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

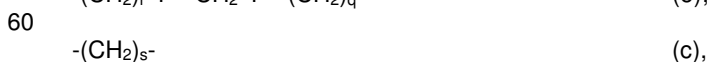
45 o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es hidrógeno o alquiloxilo C_{1-4} ;

R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-\text{R}^6-\text{R}^7-$, que tiene la fórmula:



55 o



en la que el radical bivalente $-\text{R}^6-\text{R}^7-$ que tiene la fórmula (a), (b), (c) o (e), cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo;

65 y en la que el radical bivalente $-\text{R}^6-\text{R}^7-$ que tiene la fórmula (d) se sustituye con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

5 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2, 3 ó 4;

15 s representa 3, 4 ó 5;

t representa 1, 2 ó 3;

r representa 0 ó 1;

20 q representa 0 ó 1; siempre que al menos uno de r y q sea 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

25 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquioxilo C₁₋₄;

30 R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

35 R⁵ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:

40 $-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}^1\text{-(CH}_2)_{n-m}\text{-}$ (a),

$-(\text{CH}_2)_s\text{-}$ (c),

o

45 $-(\text{CH}_2)_{n-m}\text{-Y}^1\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ (b),

$-\text{Y}^{2a}\text{-(CH}_2)_t\text{-Y}^{2b}\text{-}$ (d);

50 en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O o NR^{8a};

55 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O o NR^{8b};

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R^{8a} representa hidrógeno;

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular R^{8b} representa hidrógeno;

60 m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2 ó 3;

65 s representa 3 ó 4;

t representa 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos;

5 siempre que el compuesto no sea 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina HCl.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

10

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquioxilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno o halo;

15

R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es hidrógeno o alquioxilo C_{1-4} ;

20

R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$ (a),

25

$-(CH_2)_s-$ (c),

o

$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$ (b),

30

$-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$ (d);

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (a), (b) o (c), cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo;

35

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (d) se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo;

Y^1 representa O o NR^{8a} ;

40

Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O o NR^{8b} ;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular R^{8a} representa hidrógeno;

45

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} , en particular R^{8b} representa hidrógeno;

m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2 ó 3;

50

s representa 3 ó 4;

t representa 1;

55

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

60

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquioxilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno o halo;

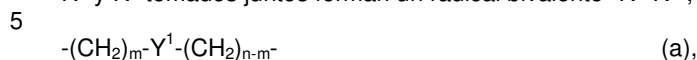
R^3 y R^4 son hidrógeno;

65

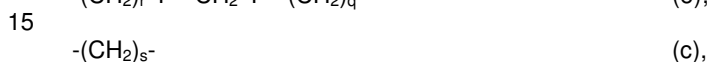
o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



10 o



en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷- que tiene la fórmula (a), (b), (c) o (e), cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

20 y en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷- que tiene la fórmula (d) se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

25 Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m representa 0, 1 ó 2;

35 n representa 2, 3 ó 4;

s representa 3, 4 ó 5;

t representa 1, 2 ó 3;

40 r representa 0 ó 1;

q representa 0 ó 1;

siempre que al menos uno de r y q sea 1;

45 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

50 R¹ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄; en particular hidrógeno, cloro, fluoro o metoxilo;

R² es hidrógeno o halo; en particular hidrógeno, cloro o fluoro;

55 R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄; en particular hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

60 R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



o



- 5 en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo; en particular fluoro, metilo y oxo;

Y^1 representa O o NH;

- 10 Y^{2a} representa O;

Y^{2b} representa O o NH;

- 15 m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2 ó 3;

s representa 3 ó 4;

- 20 t representa 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos;

- 25 siempre que el compuesto no sea 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

- 30 R^1 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno, cloro, fluoro o metoxilo;

R^2 es hidrógeno o halo; en particular hidrógeno, cloro o fluoro;

- 35 R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es hidrógeno o alquioxilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno, metoxilo o etoxilo;

- 40 R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:



- 45 $-(CH_2)_s \quad (c),$

o



- 50 en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (a) o (c), cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo; en particular fluoro, metilo y oxo;

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (d) se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo; en particular halo; más en particular fluoro;

- 55 Y^1 representa O o NH;

Y^{2a} representa O;

- 60 Y^{2b} representa O o NH;

m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2 ó 3;

- 65 s representa 3 ó 4;

t representa 1;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R¹ es halo; en particular cloro o fluoro;

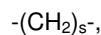
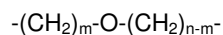
10 R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

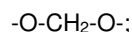
15 o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace; en particular R³ y R⁴ se toman juntos para formar un enlace;

R⁵ es hidrógeno;

20 R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



25 u



30 en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo; en particular halo;

m representa 0 ó 1;

n representa 3;

35 s representa 3 ó 4;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

40 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R¹ es halo; en particular cloro o fluoro;

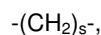
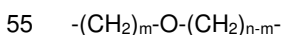
45 R² es hidrógeno;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

50 o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace; en particular R³ y R⁴ se toman juntos para formar un enlace;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



o

60 $-\text{O-CH}_2\text{-O-};$

en la que el radical bivalente $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_{n-m}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo; en particular halo;

65 en la que el radical bivalente $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$ se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en halo y oxo; en particular halo; más en particular fluoro;

m representa 0 ó 1;

5 n representa 3;

s representa 3 ó 4;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

10 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ cuando tiene la fórmula (d) está siempre sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo; en particular halo; más en particular fluoro.

15 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^3 y R^4 son hidrógeno.

20 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^3 y R^4 se toman juntos para formar un enlace.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^5 es hidrógeno.

25 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo.

30 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo, alquilo C_{1-4} o alquiloilo C_{1-4} .

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^2 es halo.

35 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo, y R^3 y R^4 se toman juntos para formar un enlace.

40 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y está en la posición 7, y R^3 y R^4 se toman juntos para formar un enlace.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^2 es hidrógeno.

45 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y R^2 es hidrógeno.

50 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y está en la posición 9; en particular en la que R^1 es cloro o fluoro y está en la posición 9; más en particular en la que R^1 es cloro y está en la posición 9.

55 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y está en la posición 7; en particular en la que R^1 es cloro o fluoro y está en la posición 7; más en particular en la que R^1 es cloro y está en la posición 7.

60 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y está en la posición 7, y R^2 es hidrógeno; en particular en la que R^1 es cloro o fluoro y está en la posición 7, y R^2 es hidrógeno; más en particular en la que R^1 es cloro y está en la posición 7, y R^2 es hidrógeno.

65 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^1 es halo y está en la posición 7, y

R² es hidrógeno o halo y está en la posición 9; en particular en la que R¹ es cloro o fluoro y está en la posición 7, y R² es hidrógeno, cloro o fluoro y está en la posición 9; más en particular en la que R¹ es cloro y está en la posición 7, y R² es hidrógeno o cloro y está en la posición 9.

5 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R¹ es halo y está en la posición 7, R² es hidrógeno, y R³ y R⁴ se toman juntos para formar un enlace.

10 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R¹ es cloro y está en la posición 7, R² es hidrógeno, y R³ y R⁴ se toman juntos para formar un enlace.

15 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (a), (b), (c) o (d), en particular que tiene la fórmula (a), (c) o (d), en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones.

20 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (a), (b), (c) o (e), en particular que tiene la fórmula (a), (b) o (c), en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones.

25 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (a) o (b), en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones.

30 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (c), en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones.

35 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (d) o (e), en particular que tiene la fórmula (d), en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones.

40 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula (d); en la que dicho radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse según cualquiera de las otras realizaciones; en la que t representa 1; y en la que Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O o NR^{8b}, en particular en la que Y^{2a} e Y^{2b} representan O.

45 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula -(CH₂)_m-Y¹-(CH₂)_{n-m}-, -(CH₂)_{n-m}-Y¹-(CH₂)_m-, -(CH₂)_s-, -O-(CH₂)-O-, -O-CF₂-O- o -O-C(=O)-N(CH₃)-; en la que el radical bivalente -(CH₂)_m-Y¹-(CH₂)_{n-m}-, -(CH₂)_{n-m}-Y¹-(CH₂)_m- o -(CH₂)_s-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquinoxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

55 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m representa 0, 1 ó 2;

n representa 2, 3 ó 4;

60

s representa 3, 4 ó 5.

65 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula -(CH₂)_m-Y¹-(CH₂)_{n-m}-, -(CH₂)_{n-m}-Y¹-(CH₂)_m-, -(CH₂)_s-, -O-CF₂-O- u -O-C(=O)-N(CH₃)-; en la que el radical bivalente -(CH₂)_m-Y¹-(CH₂)_{n-m}-, -(CH₂)_{n-m}-Y¹-(CH₂)_m- o -(CH₂)_s-, cuando sea

posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

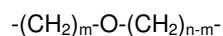
5 R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m representa 0, 1 ó 2;

10 n representa 2, 3 ó 4;

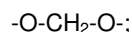
s representa 3, 4 ó 5.

15 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



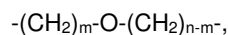
20 $-(\text{CH}_2)_s-$,

o



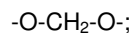
25 en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo.

30 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



35 $-(\text{CH}_2)_s-$,

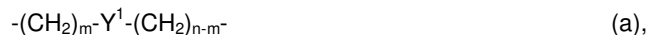
o



40 en la que el radical bivalente $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_{n-m}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo; y en la que el radical bivalente $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo.

45 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que m representa 0, 1 ó 2; n representa 2 ó 3; s representa 3 ó 4; t representa 1; r representa 0 ó 1; q representa 0 ó 1; siempre que exactamente uno de q y r represente 0 y el otro represente 1.

50 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:



55 $-\text{Y}^{2a}\text{-(CH}_2)_t\text{-Y}^{2b}- \quad (\text{d});$



60 $-(\text{CH}_2)_s- \quad (\text{c}),$

en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo;

65 en la que m representa 0, 1 ó 2; n representa 2 ó 3; s representa 3 ó 4; t representa 1.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:

- 5 $-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}$ (a),
 $-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$ (d);
 $-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m$ (b),
 10 $-(CH_2)_s-$ (c),

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (a), (b) o (c), cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo;

en la que el radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula (d) se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo;

en la que m representa 0, 1 ó 2; n representa 2 ó 3; s representa 3 ó 4; t representa 1.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, en la que $-R^6-R^7-$ se selecciona del grupo que consiste en $-O-CH_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_3-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-((CH_2)_3-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-$
 25 $C(=O)-$, $-O-CF_2-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-C(=O)-$, $-CF_2-(CH_2)_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-CH_2-O-C(=O)-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-C(=O)-N(CH_3)-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ y $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$; en particular en la que $-R^6-R^7-$ se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-C(=O)-(CH_2)_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_3-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-C(=O)-$, $-O-CF_2-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-C(=O)-$, $-CF_2-(CH_2)_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-CH_2-O-C(=O)-$, $-O-CF_2-O-$, $-OC(=O)-N(CH_3)-$, $-N(CH_3)-(CH_2)_2-$, y $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, en la que $-R^6-R^7-$ se selecciona del grupo que consiste en $-O-CH_2-O-$ y $-O-CF_2-O-$; en particular en la que $-R^6-R^7-$ es $-O-CF_2-O-$.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula $-O-CH_2-O-$, en la que $-O-CH_2-O-$ puede sustituirse con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo; en particular halo y alquilo C_{1-4} .

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$ que tiene la fórmula $-O-CH_2-O-$, en la que $-O-CH_2-O-$ se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxilo C_{1-4} y oxo; en particular halo y alquilo C_{1-4} ; más en particular halo; incluso más en particular fluoro.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^6 y R^7 cuando representan un radical bivalente de fórmula (d), está siempre sustituido con un sustituyente tal como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que R^{8a} y R^{8b} representan hidrógeno.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó en cualquiera de las otras realizaciones en la que Y^{2a} e Y^{2b} representan O.

En una siguiente realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- 60 $4-((1,3\text{-benzodioxol-5-il})-5,6\text{-dihidro-4H-pirrolol}[1,2\text{-a}][1,4]\text{benzodiazepina.HBr}$,
 $4-((1,3\text{-benzodioxol-5-il})-7\text{-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolol}[1,2\text{-a}][1,4]\text{benzodiazepina}$,
 65 $4-((1,3\text{-benzodioxol-5-il})-7\text{-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolol}[1,2\text{-a}][1,4]\text{benzodiazepina.HBr}$,

ES 2 527 032 T3

- 4-((1,3-benzodioxol-5-il)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
5 4-((1,3-benzodioxol-5-il)-9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
10 4-((1,3-benzodioxol-5-il)-10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-7-metoxi-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
15 4-((1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-7-metoxi-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
4-((1,3-benzodioxol-5-il)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
20 4-((1,3-benzodioxol-5-il)-8-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,
25 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-4-(6-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina.HBr,
30 7-cloro-4-(6-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3-metoxi-2-naftalenil)-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
35 7-cloro-5,6-dihidro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-3-metoxi-2-naftalenil)-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
40 8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
45 7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
50 7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
55 7-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
60 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
65 7-cloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,

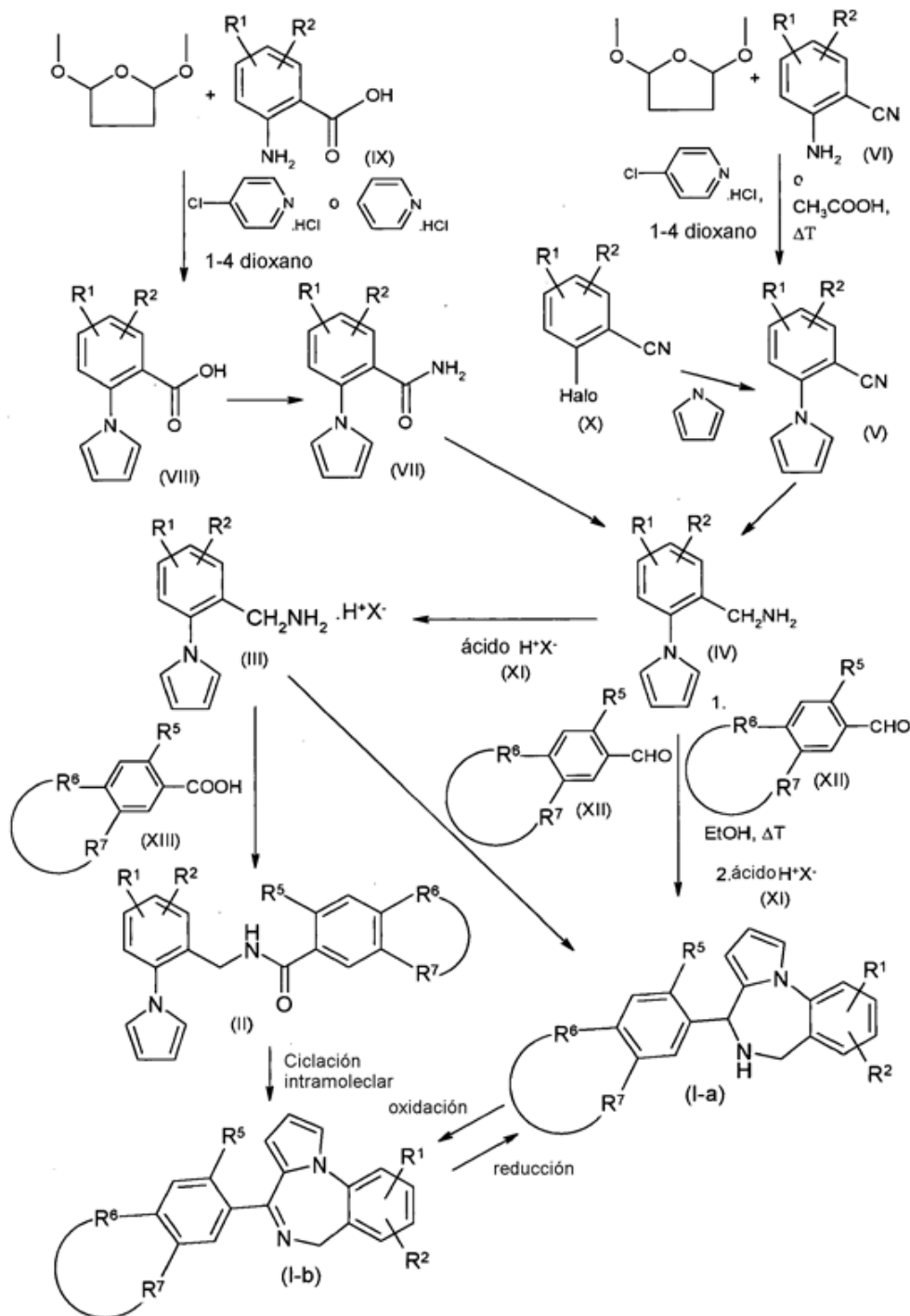
ES 2 527 032 T3

- 7-cloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,
- 5 7-cloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina.HCl,
 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 10 4-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina.HCl,
 4-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
 7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
- 15 7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
 7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
- 20 7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
- 25 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
- 30 8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina.HCl,
 8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
- 35 7-cloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 40 7-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 45 9-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 50 10-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7,8-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7,9-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 55 4-((3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-6-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 60 8,10-dicloro-4-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-5-metoxi-2-metil-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
- 65 7-cloro-4-(2,3-dihidro-5-metoxi-2-metil-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 7-cloro-4-(5-etoxi-2,3-dihidro-2-metil-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
- 7-cloro-4-(5-etoxi-2,3-dihidro-2-metil-6-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 5 5-((7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona).HCl,
- 5-((7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
- 10 6-((7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
- 6-((7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona).HCl,
- 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,
- 15 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7,9-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,
- 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7,9-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 20 6-((7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
- 5-((7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
- 25 5-((10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
- 6-((7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
- 6-((7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
- 30 6-((9-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
- 6-((10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
- 35 6-((7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1(3H)-isobenzofuranona,
- 6-((7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1(3H)-isobenzofuranona,
- 6-((7,9-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1(3H)-isobenzofuranona,
- 40 5-((7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1(3H)-isobenzofuranona,
- 7-cloro-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 45 9-cloro-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 7-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 50 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 9-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 55 10-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 4-((2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a]-[1,4]benzodiazepina,
- 7-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 60 9-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 65 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7,9-dicloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 5 5-((7-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3-metil-2(3H)-benzoxazolona,
 4-((2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-5-il)-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1-metil-1H-indol-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 10 10-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 15 5-((10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona,
 5-((10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.HCl,
 9-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 20 10-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-9-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 25 5-((7-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1,3-dihidro-1,3,3-trimetil-2H-indol-2-ona,
 incluyendo formas estereoisoméricas del mismo,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
 30 En una siguiente realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 35 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 40 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 45 6-((7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
 7-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 50 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina y 10-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-
 benzopiran-6-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.
 55 En una siguiente realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 60 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HBr,
 7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 65 7-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 7-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7,9-difluoro-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 5 4-((2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7-fluoro-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 6-((7-fluoro-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
 10 7-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-((3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 15 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina y 10-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-
 benzopiran-6-il)-6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepina, incluyendo formas estereoisoméricas del mismo,
 20 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.
 Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente se
 abarcan dentro del alcance de esta invención.
 25 La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y subgrupos
 de los mismos.
 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas
 tal como se describe a continuación en el presente documento. Se preparan generalmente a partir de materiales de
 30 partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan por medios convencionales obvios para los
 expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos
 sintéticos convencionales usados comúnmente por los expertos en la técnica de química orgánica.
 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según el esquema 1:
 35 Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ y R⁴ forman juntos un enlace adicional, representándose dichos compuestos mediante la fórmula (I-b), pueden prepararse a partir de los compuestos representados mediante la fórmula (I-a), siguiendo reacciones de oxidación de amina a imina conocidas en la técnica. Estas reacciones de oxidación pueden realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con un oxidante tal como, por ejemplo, tetra-acetato de plomo o dióxido de manganeso, en un disolvente de reacción inerte tal como un hidrocarburo halogenado por ejemplo diclorometano (DCM) o triclorometano. La velocidad de reacción puede potenciarse agitando y opcionalmente calentando la mezcla de reacción.

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I-b) mediante una ciclación intramolecular de un producto intermedio de fórmula (II). En presencia de un ácido tal como, por ejemplo, POCl₃, la amida en el producto intermedio de fórmula (II) puede funcionar como electrófilo C, dando como resultado un cierre de anillo. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM (CH₂Cl₂). La agitación y el calentamiento pueden potenciar la velocidad de la reacción.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I-a) a partir de un producto intermedio de fórmula (IV) convirtiéndolo en una sal (III) mediante reacción con un ácido H^+X^- de fórmula (XI), y haciendo reaccionar dicha sal de fórmula (III) con un aldehído de fórmula (XII) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, por ejemplo metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo.

Alternativamente, el producto intermedio de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar en primer lugar con el aldehído de fórmula (XII) y la imina así formada puede ciclarse en presencia de un ácido H^+X^- de fórmula (XI) para dar un compuesto de fórmula (I-a).

Alternativamente, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I-a) mediante la reducción de un compuesto de fórmula (I-b) usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (III) y (XIII). Dicha reacción puede realizarse en presencia de agentes de acoplamiento tales como normalmente 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT) y monoclóhidrato de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI). La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina (Et_3N) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM. Alternativamente, también puede usarse un derivado de cloruro de ácido de (XIII) o un derivado de éster reactivo de (XIII) en este tipo de reacción para preparar un producto intermedio de fórmula (II).

Los expertos en la técnica pueden preparar fácilmente un producto intermedio de fórmula (XIII) o su derivado de cloruro de ácido o de éster.

Los productos intermedios de fórmula (III) y (IV) se preparan reduciendo un derivado de 1-(2-cianofenil)pirrol de fórmula (V). Pueden usarse varios procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para reducir la función nitrilo tal como, por ejemplo:

1. $LiAlH_4/THF$ [S. Raines, S.Y. Chai y F.P. Palopoli; J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]

2.

i. bis(2-Metoxietoxi)aluminato de sodio (Red-Al[®]) tolueno al 70% p/p, TA:

ii. NaOH al 10%, TA [G.W.H. Cheeseman y S.G. Greenberg; J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244(1979)]

3a.

i. KBH_4/CF_3COOH , THF;

ii. H_2O ;

iii. HCl [P. Trinka, P. Slégel y J. Reiter; J. Prakt. Chem., 338, 675-678(1996)]

3b. Borano-sulfuro de dimetilo (1:1), THF

4a. RaNi (níquel Raney) / H_2

4b. RaNi / disolución de tiofeno / (MeOH/ NH_3)

Incluso también pueden usarse otros métodos bien conocidos para reducir la función nitrilo.

Un producto intermedio de fórmula (V) a su vez está disponible comercialmente o alternativamente puede prepararse fácilmente, por ejemplo, tratando un derivado de 2-aminobenzonitrilo de fórmula (VI) con tetrahidro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano o tetrahidrofurano (THF) en presencia de un ácido tal como clorhidrato de 4-cloropiridina, o en un disolvente ácido tal como ácido acético glacial, a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo. Alternativamente, también puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V) a partir de un producto intermedio de fórmula (X). Normalmente, un producto intermedio de fórmula (X) en la que halo se define como Br, I, Cl o F, se hace reaccionar con pirrol en presencia de una base tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o NaH, en un disolvente adecuado tal como normalmente DMF

Alternativamente, puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV) tratando un producto intermedio de fórmula (VII) con borano-sulfuro de dimetilo (1:1) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. La reacción normalmente puede realizarse en presencia de un ácido tal como HCl. Tras haberse realizado la reacción, la mezcla de reacción puede basificarse con una base adecuada tal como NaOH. La reacción puede realizarse a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo.

5 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VII) a partir de un producto intermedio de fórmula (VIII). Puede hacerse reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) con una fuente de nitrógeno tal como $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en presencia de HOBT y EDCI. Este tipo de reacción normalmente puede realizarse en un disolvente adecuado como DMF. La agitación de la mezcla de reacción puede potenciar la velocidad de reacción.

10 Puede prepararse fácilmente un producto intermedio de fórmula (VIII) tratando un producto intermedio de fórmula (IX) con tetrahidro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano en presencia de un ácido tal como clorhidrato de piridina (1:1) a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo. Alternativamente, también puede usarse un derivado de éster reactivo de (IX) en este tipo de reacción para preparar un producto intermedio de fórmula (VIII).

15 Todos los otros productos intermedios y materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica. La síntesis de algunos productos intermedios y algunos de los materiales de partida se ejemplifica en la parte experimental.

20 El experto en la técnica se dará cuenta de que para algunas de las reacciones mencionadas anteriormente es necesario aplicar condiciones anhidras y/o debe usarse una atmósfera protectora inerte tal como, por ejemplo, N_2 o argón.

25 En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse a partir del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, pueden aislarse estereoisómeros cromatográficamente usando una fase estacionaria quiral tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (3,5-dimetilfenilcarbamato de amilosa) o Chiralpak® AS, ambas adquiridas de Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón.

30 Pueden obtenerse formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los productos intermedios de esta invención mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoselectiva o estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos empelarán ventajosamente materiales de partida puros de manera quiral. Obviamente se pretende que las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la invención.

40 Las formas puras de manera quiral de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Es por tanto que las formas puras de manera quiral de los productos intermedios y sus formas de sal son particularmente útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) puros de manera quiral. Además mezclas enantioméricas de los productos intermedios son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

45 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hifomicetos dematiáceos, patógenos dimórficos, dermatofitos, zigomicetos, hifomicetos hialinos, levaduras y organismos similares a levaduras.

50 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra patógenos dimórficos, levaduras y organismos similares a levaduras.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra mohos.

55 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krucei*; *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp., por ejemplo *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.;

Penicillium spp.; *Penicillium marneffe*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como

5 *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffe*; *Blastoschizomyces*.

15 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffe*; *Blastoschizomyces*; en particular *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffe*; *Blastoschizomyces*.

20 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Microsporium* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; más en particular *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.

25 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Trichophyton* spp.; *Sporothrix schenckii*; *Microsporium* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Aspergillus* spp.; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.

30 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hongos tales como *Candida parapsilosis*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp., y *Trichophyton* spp.

35 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; en particular *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; más en particular *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*.

5 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; en particular *Aspergillus fumigatus*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*.

10 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp.

15 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; en particular *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; más en particular *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*.

20 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor miehei*.

25 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817, *Scedosporium prolificans* IHEM21157.

30 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817, *Scedosporium prolificans* IHEM21157, *Rhizopus oryzae* IHEM5223 y *Rhizomucor miehei* IHEM13391.

35 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*.

40 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y *Trichophyton mentagrophytes*; en particular *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton rubrum* B68183, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663 y *Trichophyton mentagrophytes* B70554.

45 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Rhizopus oryzae* IHEM5223, *Rhizomucor miehei* IHEM13391.

50 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183.

55 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una variedad de hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas, así como patógenos fúngicos subcutáneos y sistémicos.

60 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra los 3 géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton*; en particular contra *Trichophyton* y *Microsporium*.

65 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra dermatofitos y *Aspergillus* spp.; en particular

dermatofitos y *Aspergillus fumigatus*; más en particular *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*; incluso más en particular *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

5 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus* spp.; en particular *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

10 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*; *Fusarium* spp.; *Mucor* Spp.; *Zygomycetes* spp.; *Scedosporium* spp.; *Microsporium canis*; *Sporothrix schenckii*; *Cryptococcus neoformans* y *Candida parapsilosis*.

15 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra dermatofitos.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Aspergillus fumigatus*.

20 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Microsporium canis*, en particular *Microsporium canis* B68128.

25 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton rubrum*, en particular *Trichophyton rubrum* B68183.

30 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, son potentes antifúngicos cuando se administran por vía oral o por vía tópica.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de la síntesis de ergosterol.

40 En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), también se da a conocer un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método de prevención de que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento. Por tanto, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamento. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones fúngicas. Además se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada o detención de la progresión de una infección, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

50 La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para su uso como medicamento.

55 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

60 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

65 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno

o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos seleccionados de un grupo que consiste en hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, en particular una infección fúngica provocada por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, en la que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y *Blastoschizomyces*; en particular en la que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y *Blastoschizomyces*; incluso más en particular en la que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados del grupo que consiste en infecciones provocadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomiosis.

Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados tales como por ejemplo infecciones provocadas por y dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas o onicomiosis.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método de prevención de que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración tópica o sistémica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración tópica o sistémica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

- 5 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de prueba presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de desde 0,01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde
- 10 aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará en una base caso a caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de
- 15 administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

Un método de tratamiento también puede incluir la administración del principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

20

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

25

La presente invención también proporciona composiciones para tratar o prevenir infecciones fúngicas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para tratar o prevenir infecciones fúngicas, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

35

40

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos puede formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para fármacos de administración sistémica.

45

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para

50

55

60

65

- lograr una acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada. Sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I) debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de ácido o base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.
- 15 Las composiciones transungueales están en forma de una disolución y el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración que favorece la penetración del antifúngico en y a través de la capa ungueal queratinizada de la uña. El medio de disolvente comprende agua mezclada con un codisolvente tal como un alcohol que tiene de desde 2 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo etanol.
- 20 Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.
- 25 La razón de principio activo con respecto a ciclodextrina puede variar ampliamente. Por ejemplo pueden aplicarse razones de 1/100 a 100/1. Razones interesantes de principio activo con respecto a ciclodextrina oscilan entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Razones más interesantes de principio activo con respecto a ciclodextrina oscilan entre aproximadamente 1/5 y 5/1.
- 30 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- 35 Para composiciones parenterales, pueden incluirse también otros componentes, para ayudar en la solubilidad por ejemplo, por ejemplo ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra de la ciclodextrina se sustituyen con alquilo C₁₋₆, particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilado al azar; hidroxialquilo C₁₋₆, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C₁₋₆, particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C₁₋₆-carbonilo, particularmente acetilo. Especialmente de interés como complejantes y/o solubilizantes son β -CD, β -CD metilado al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxiopropil- γ -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxiopropil- β -CD (2-HP- β -CD).
- 40 El término éter mixto indica derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.
- 45 La sustitución molar (S.M.) promedio se usa como una medida del número de moles promedio de unidades de alcoxilo por mol de glucosa anhidra. El grado de sustitución (G.S.) promedio se refiere al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de glucosa anhidra. El valor de S.M. y G.S. puede determinarse mediante diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada, pueden obtenerse valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, tal como se mide mediante espectrometría de masas, la S.M. oscila entre 0,125 y 10 y el G.S. oscila entre 0,125 y 3.
- 50 Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.
- 55 El término "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en contraposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en el que un componente está dispersado más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes (en el caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables
- 60
- 65

adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo por todas partes o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, una dispersión sólida de este tipo se denominará "una disolución sólida". Las disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en las mismas habitualmente están fácilmente disponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes a partir de una disolución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas por todas partes que disoluciones sólidas. Tales dispersiones no son química ni físicamente uniformes por todas partes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en las que se dispersan compuestos de fórmula (I) amorfos, microcristalinos o cristalinos, o polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una disolución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas de manera distintiva por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniforme y aleatoriamente por toda la dispersión sólida.

Además puede ser conveniente formular los presentes compuestos antifúngicos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del agente antifúngico pero no se unen químicamente al agente antifúngico.

Pueden seleccionarse preferiblemente modificadores de superficie adecuados de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Aún otro modo interesante de formular los presentes compuestos implica una composición farmacéutica mediante la cual los presentes antifúngicos se incorporan en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para administración oral.

Dichas perlas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un agente antifúngico y una capa de recubrimiento sellante.

Materiales adecuados para su uso como núcleos en las perlas son múltiples, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan firmeza y dimensiones apropiadas. Los ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

Forma de dosificación unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, supositorios, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos administrables por vía oral potentes, son especialmente ventajosas composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "CL-EM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "Et₃N" significa trietilamina; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "CCF" cromatografía en capa fina; "PE" significa éter de petróleo; "TFA" significa

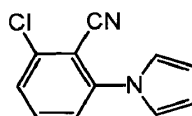
ácido trifluoroacético; “psi” significa fuerza en libras por pulgada cuadrada; “HPLC” significa cromatografía de líquidos de alta resolución; “t.a.” significa temperatura ambiente; “p.f.” significa punto de fusión; “min” significa minuto(s); “h” significa hora(s); “EtOAc” significa acetato de etilo; “EtOH” significa etanol; “MeOH” significa metanol; “m.r.” significa mezcla(s) de reacción; “c.s.” cantidad suficiente; “THF” significa tetrahydrofurano; “HOAc” significa ácido acético; “DPPP” significa 1,1’-(1,3-propanodiol)bis[1,1-difenilfosfina]; “HOBT” significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol; “Me₂S” significa sulfuro de dimetilo; y “EDCI” significa monoclóhidrato de N-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina.

El experto en la técnica se dará cuenta de que para algunas reacciones en los ejemplos es necesario aplicar condiciones anhidras y/o debe usarse una atmósfera protectora inerte tal como, por ejemplo, N₂ o argón.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

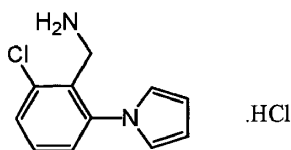
Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



Se agitó una mezcla de 2-amino-6-clorobenzonitrilo (17,72 g, 0,116 mol) y tetrahydro-2,5-dimetoxifurano (0,116 mol) en HOAc (100 ml) y se sometió a reflujo durante 30 min. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se evaporó. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en EtOH. Rendimiento: 18,83 g de producto intermedio 1 (rendimiento del 80%).

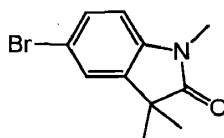
b) Preparación del producto intermedio 2



Se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1:1) (2,5 ml de una disolución 10 N de BH₃ en Me₂S, 0,0247 mol) a t.a. bajo atmósfera de N₂ a una disolución del producto intermedio 1 (5,0 g, 0,0247 mol) en THF (20 ml). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 10 h. Tras enfriar hasta t.a., se añadió gota a gota HCl (disolución acuosa 6 N; 15 ml). A continuación se calentó la mezcla a reflujo durante 30 min. Se enfrió la disolución hasta 0°C y entonces se añadió NaOH (6 N; c.s.). Se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 3) y se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite. Se añadieron HCl/dioxano (6 N; 5 ml) y dioxano (20 ml) y se recogió el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 5,14 g de producto intermedio 2 (rendimiento del 86%; .HCl).

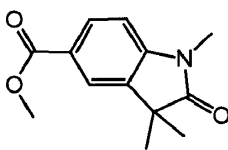
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 3



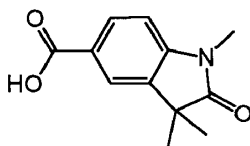
Se añadió en porciones NaH (al 60% en aceite mineral; 5,66 g, 141,48 mmol) a una mezcla de 5-bromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10,0 g, 47,16 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 30 min, y entonces se añadió CH₃I (21,42 g, 150,91 mmol). Se agitó la m.r. a 0°C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota H₂O (2 ml). Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en H₂O (c.s.) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 20/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,5 g de producto intermedio 3 (rendimiento del 79%).

b) Preparación del producto intermedio 4



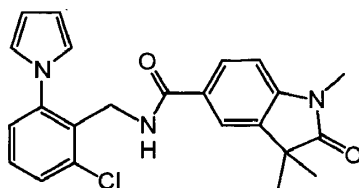
Se añadió Pd(OAc)₂ (0,31 g, 1,38 mmol) a una mezcla de producto intermedio 3 (5,0 g, 19,7 mmol), DPPP (0,568 g, 1,38 mmol) y Et₃N (27 ml) en MeOH (200 ml) y DMF (200 ml). Se agitó la disolución y se presurizó hasta 40 psi con CO a 70°C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla hasta t.a. y se diluyó con H₂O. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica separada con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,4 g de producto intermedio 4 (rendimiento del 52%).

10 c) Preparación del producto intermedio 5



Se agitó una mezcla de producto intermedio 4 (2,4 g, 10,3 mmol) en NaOH (2 N; 20 ml) y EtOH (30 ml) a t.a. durante 4 h. Posteriormente, se añadió HCl hasta pH 1-2. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 2,1 g de producto intermedio 5 como un sólido blanco (rendimiento del 100%).

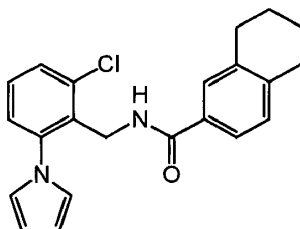
20 d) Preparación del producto intermedio 6



Se disolvió el producto intermedio 5 (1,35 g, 6,17 mmol) en DCM (30 ml). Se añadieron Et₃N (4,5 ml, 30,86 mmol), HOBT (0,83 g, 6,17 mmol), EDCI (1,18 g, 6,17 mmol) y producto intermedio 2 (1,5 g, 6,17 mmol) a la disolución. Se agitó la m.r. durante la noche a t.a. Se concentró la mezcla y se añadió H₂O al residuo. Se extrajo esta mezcla acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC (columna YMC 25 x 150 mm; fase móvil: CH₃CN al 35%-45% (el 0,1% de TFA)/H₂O (el 0,1% de TFA); velocidad de flujo 20 ml/min; 20 min). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,77 g de producto intermedio 6 (rendimiento del 34%).

30 Ejemplo A3

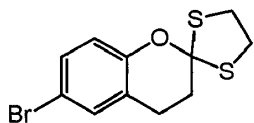
Preparación del producto intermedio 7



Se agitó la mezcla de producto intermedio 2 (1,0 g, 4,2 mmol), ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarboxílico (0,88 g, 5,0 mmol), Et₃N (5,0 ml, 36,2 mmol), HOBT (0,62 g, 4,6 mmol) y EDCI (0,96 g, 5,0 mmol) en DCM (50 ml) durante la noche a t.a. Posteriormente, se lavó la mezcla con H₂O (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con MeOH. Se recogió el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 0,9 g de producto intermedio 7 (rendimiento del 59%).

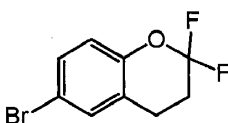
40 Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 8



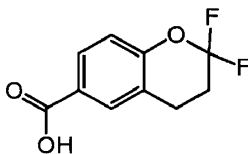
- 5 Se añadió una mezcla de 1,2-etanoditiol (1,88 g, 20 mmol) en DCM (20 ml) a trimetilaluminio (20 ml) a -78°C . Tras la adición, se calentó la mezcla hasta t.a. durante 30 min. A continuación, se enfrió la mezcla de nuevo hasta -20°C y se añadió gota a gota una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-ona (4,54 g, 20 mmol) en DCM (80 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a t.a., se vertió en hielo-agua, se acidificó (HCl concentrado) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 100/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para proporcionar 3,5 g de producto intermedio 8 (rendimiento del 58%; sólido blanco).

b) Preparación del producto intermedio 9



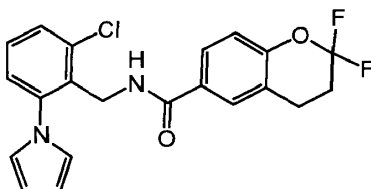
- 15 Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (8,05 g, 50 mmol, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$) a una mezcla de producto intermedio 8 (3,0 g, 10 mmol) en DCM (50 ml) a -78°C . Entonces se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (14,3 g, 50 mmol) en DCM (30 ml) en 30 min. Se agitó la mezcla durante 2 h a t.a. Posteriormente, se extinguió la disolución con NaOH (1 N, c.s.) y se extrajo con DCM (200 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE) Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de producto intermedio 9 (rendimiento del 80%; aceite).

c) Preparación del producto intermedio 10



- 25 Se añadió Et_3N (13 ml, 92,4 mmol) a una mezcla de producto intermedio 9 (2,0 g, 8,03 mmol), DPPP (0,267 g, 0,646 mol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,145 g, 0,646 mol) en H_2O (40 ml) y CH_3CN (100 ml). Se agitó la m.r. y se presurizó hasta 4 MPa con CO a 100°C durante 24 h. Entonces, se enfrió la mezcla hasta t.a. y se diluyó con H_2O . Se separó el precipitado por filtración y se ajustó el filtrado con HCl. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con H_2O y se secó a vacío para proporcionar 0,3 g de producto intermedio 10 (rendimiento del 17%).

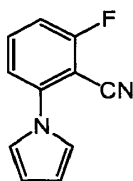
d) Preparación del producto intermedio 11



- 35 Se añadieron Et_3N (2 ml, 12,18 mmol), HOBT (0,1 g, 0,77 mmol), EDCI (0,15 g, 0,77 mmol) y producto intermedio 2 (0,17 g, 0,7 mmol) a una disolución de producto intermedio 10 (0,17 g, 0,77 mmol) en DCM (15 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se añadió H_2O y se extrajo la mezcla acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc desde 15/1 hasta 10/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 0,180 g de producto intermedio 11 (rendimiento del 64%).

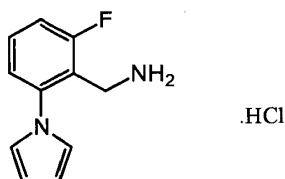
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 12



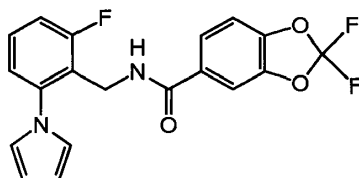
5 Se agitó una mezcla de 2,6-difluorobenzonitrilo (27,8 g, 200 mmol), pirrol (13,4 g, 400 mmol) y Cs_2CO_3 (97 g, 600 mmol) en DMF (500 ml) y se calentó durante la noche hasta 80°C . Se enfrió la mezcla hasta t.a., se separó el sólido por filtración y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente para proporcionar 19 g de producto intermedio 12 (rendimiento del 51%; sólido blanco).

10 b) Preparación del producto intermedio 13



15 Se añadió borano-sulfuro de dimetilo (1:1) (12 ml de una disolución 10 M de BH_3 en Me_2S , 0,120 mol) a t.a. bajo atmósfera de N_2 a una disolución de producto intermedio 12 (19 g, 0,102 mol) en THF (250 ml). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante la noche bajo N_2 . Entonces, se añadió HCl (6 N; 10 ml) a la mezcla mientras se enfriaba la mezcla en un baño de hielo-agua. Se sometió la mezcla a reflujo de nuevo durante 30 min y entonces se añadió NaOH sólido hasta $\text{pH} > 9$ mientras se enfriaba la mezcla en un baño de hielo-agua. Se extrajo la mezcla con DCM (2 x 300 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo marrón en la sal de HCl (1:1) con HCl/2-propanol. Rendimiento: 17 g de producto intermedio 13 (rendimiento del 75%; .HCl).

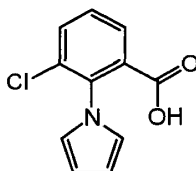
20 c) Preparación del producto intermedio 14



25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 13 (0,95 g, 4,2 mmol), ácido 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmol), Et_3N (5,0 ml, 36 mmol), HOBT (0,62 g) y EDCI (0,95 g) en DCM (50 ml) durante la noche a t.a. Se lavó la mezcla con H_2O (3 x 100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc desde 20/1 hasta 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,8 g de producto intermedio 14 (rendimiento del 51%).

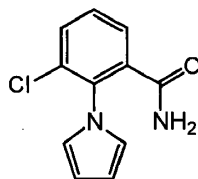
30 Ejemplo A6

35 a) Preparación del producto intermedio 15



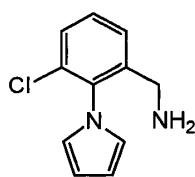
40 Se calentó hasta reflujo una mezcla de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (25 g, 145,7 mmol), tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (145,7 mmol) y clorhidrato de 4-cloropiridina (1:1) en dioxano (300 ml) durante la noche. Se lavó la mezcla de reacción con H_2O (3 x 300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Se secó la fase orgánica separada y se evaporó a vacío. Rendimiento: 32 g de producto intermedio 15 en bruto (rendimiento del 99%), usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 16



5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 15 (32 g en bruto, aproximadamente 145 mmol), HOBT (22,3 g, 165 mmol), EDCI (31,6 g, 165 mmol) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35 ml) en DMF (300 ml) durante la noche a t.a. Se extinguió la mezcla con H_2O (300 ml) y se separó el producto por filtración. Rendimiento: 23 g de producto intermedio 16 (rendimiento del 72%).

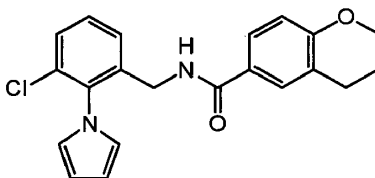
10 c) Preparación del producto intermedio 17



15 Reacción bajo atmósfera de N_2 : Se disolvió el producto intermedio 16 (2,0 g, 9,1 mmol) en THF (50 ml). Se añadió LiAlH_4 (1,7 g, 45,5 mmol) mientras se enfriaba la disolución en un baño de hielo-agua. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 h y entonces se enfrió la disolución hasta t.a. Se añadió H_2O (5 ml) mientras se enfriaba la m.r. en un baño de hielo-agua. Se añadió EtOAc (50 ml) y se filtró la mezcla. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a vacío. Rendimiento: 1,2 g de producto intermedio 17 (rendimiento del 64%).

20

d) Preparación del producto intermedio 18

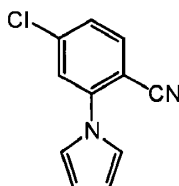


25 Se calentó hasta reflujo una mezcla de producto intermedio 17 (1,1 g, 5,3 mmol), ácido 3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carboxílico (1,1 g, 6,4 mmol), Et_3N (7,5 ml, 47,7 mmol), HOBT (0,77 g, 5,7 mmol) y EDCI (1,1 g, 5,8 mmol) en DCM (40 ml) durante 5 h y entonces se enfrió hasta t.a. Se vertió la disolución en hielo-agua. Se añadió una disolución de NaOH 2 M hasta pH 8. Se extrajo esta mezcla con DCM (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con H_2O (3 x 20 ml), se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (columna Luna 50 x 300 mm; fase móvil: CH_3CN al 0%-30% (el 0,1% de TFA)/ H_2O (el 0,1% de TFA); velocidad de flujo 80 ml/min; 25 min). Se recogieron las fracciones de producto y se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,8 g de producto intermedio 18 (rendimiento del 41%).

35

Ejemplo A7

a) Preparación del producto intermedio 19



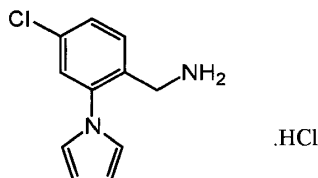
40

Reacción bajo atmósfera de N_2 . Se añadió tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (11,1 g, 83,6 mmol) a una mezcla de 2-amino-4-clorobenzonitrilo (10 g, 65,5 mmol) en ácido acético (45 ml). Se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó durante 1 h. Posteriormente, se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 4/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 13,0 g de producto intermedio 19 (rendimiento del 98%).

b) Preparación del producto intermedio 20

5



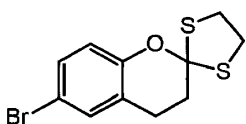
Se disolvió el producto intermedio 19 (13 g, 64,2 mmol) en THF (80 ml). Se añadió lentamente borano-sulfuro de dimetilo (1:1) (6,9 ml de una disolución 10 M de BH_3 en Me_2S , 69,3 mmol) a la disolución bajo N_2 . Se agitó la m.r. y se sometió a reflujo durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla. Se añadió MeOH (15 ml) a la mezcla (se enfrió en un baño de hielo-agua). Se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió lentamente HCl/MeOH (15 ml de una disolución 4 N). Se evaporó el disolvente de la mezcla a vacío y se añadió una cantidad adicional de HCl/MeOH (20 ml de una disolución 4 N) al residuo. Se evaporó el disolvente de la mezcla a vacío. Se usó el producto intermedio 20 en bruto (15 g) como tal en la siguiente etapa de reacción.

15

Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 21

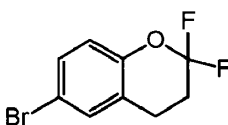
20



Se añadió 1,2-etanoditiol (4,7 g, 50 mmol) en DCM (100 ml) a trimetilaluminio (50 ml de una disolución 2 M en tolueno; 100 mmol) a $-78^\circ C$. Tras la adición, se calentó la mezcla hasta t.a. durante 30 min. Se enfrió la mezcla hasta $-20^\circ C$ y entonces se añadió gota a gota 6-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-2-ona (11,35 g, 50 mmol) en DCM (200 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la mezcla en hielo-agua, se acidificó mediante HCl concentrado y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente en gradiente: PE/EtOAc desde 80/1 hasta 50/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 2 g de producto intermedio 21 (rendimiento del 15%).

30

b) Preparación del producto intermedio 22

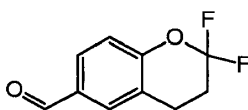


35

Se añadió tri(fluoruro de hidrógeno) de trietilamina (5,36 g, 33,24 mmol) a la mezcla de producto intermedio 21 (2 g, 6,59 mmol) en DCM (100 ml) a $-78^\circ C$. Entonces se añadió lentamente 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (9,54 g, 33,24 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2 h a t.a. Posteriormente, se extinguió la mezcla con NaOH (1 N) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente en gradiente: PE/EtOAc desde 50/1 hasta 30/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 1,1 g de producto intermedio 22 (rendimiento del 69%; aceite).

40

c) Preparación del producto intermedio 23



45

Reacción en condiciones anhidras.

50

Se añadió gota a gota una disolución 2,5 M de n-butil-litio en n-hexano (4,02 ml, 10 mmol) a una disolución de producto intermedio 22 (1,25 g, 5,02 mmol) en THF (30 ml) bajo N_2 . Se agitó la mezcla durante 2 h a $-78^\circ C$. Se añadió DMF (0,78 ml, 10 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a $-78^\circ C$. Posteriormente se extinguió la mezcla con

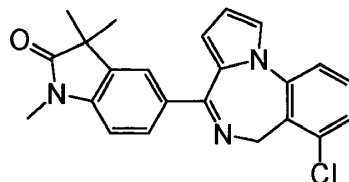
NH₄Cl y entonces se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 1,0 g de producto intermedio 23 (rendimiento del 100%).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

5

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1



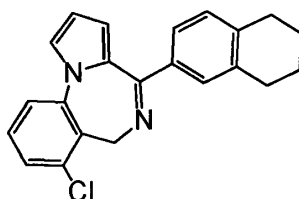
10

Se disolvió el producto intermedio 6 (0,77 g, 1,88 mmol) en POCl₃ (5 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se vertió en H₂O (c.s.). Se neutralizó la mezcla acuosa con NaOH hasta pH 7 y entonces se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con isopropil éter. Se separó el sólido por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,587 g de compuesto 82 (rendimiento del 80%).

15

Ejemplo B2

20 Preparación del compuesto 21



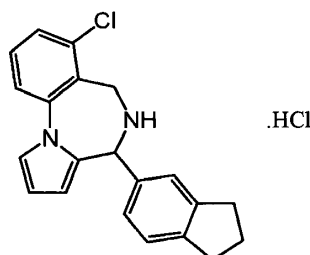
25

Se disolvió el producto intermedio 7 (0,9 g, 2,5 mmol) en POCl₃ (12,0 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 100°C y entonces se vertió en hielo-agua. Se extrajo la mezcla acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc desde 10/1 hasta 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,450 g de compuesto 21 (rendimiento del 52%).

30

Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 12

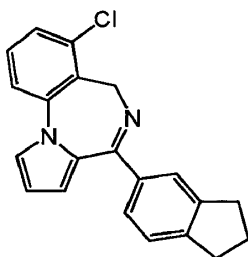


35

Se agitó una mezcla de producto intermedio 2 (1,00 g, 0,004 mol) y 2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxaldehído (0,004 mol) en EtOH (20 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h. Se cristalizó la mezcla durante la noche. Se separó el producto por filtración, se lavó 3 x con EtOH y se secó. Rendimiento: 1,02 g de compuesto 12 (rendimiento del 69%; .HCl).

40

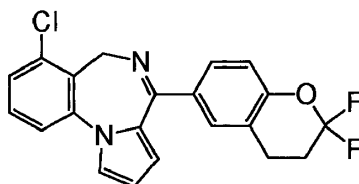
b) Preparación del compuesto 20



5 Se añadió una mezcla de H₂O (20 ml) y NH₃.H₂O (5 ml) a una disolución de compuesto 12 (0,185 g, 0,0005 mol) en DCM (10 ml). Se separaron las fases y se secaron, se filtraron y se añadió MnO₂ (1,2 g). Se hizo reaccionar la m.r. durante 96 h a 25°C. Se separó el precipitado por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa (eluyente: PE/EtOAc 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,04 g de compuesto 20 (rendimiento del 25%).

10 Ejemplo B4

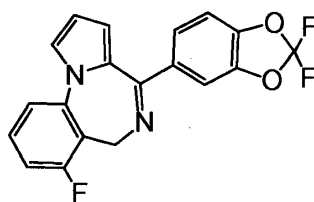
Preparación del compuesto 69



15 Se disolvió el producto intermedio 11 (0,18 g, 0,45 mmol) en POCl₃ (4 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se vertió en H₂O. Se neutralizó la mezcla acuosa con NaOH hasta pH 7 y entonces se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Synergy 30 x 150 mm; fase móvil: CH₃CN al 33%-63% (el 0,1% de TFA)/H₂O (el 0,1% de TFA); velocidad de flujo 25 ml/min; 19 min). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se neutralizó el residuo con una disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,050 g de compuesto 69 (rendimiento del 29%).

25 Ejemplo B5

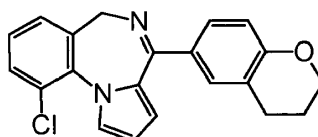
Preparación del compuesto 77



30 Se disolvió el producto intermedio 14 (0,80 g, 2,1 mmol) en POCl₃ (3 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 100°C y entonces se vertió en hielo-agua. Se añadió NaOH hasta pH 8-9. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc desde 10/1 hasta 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,5 g de compuesto 77 (rendimiento del 67%).

35 Ejemplo B6

Preparación del compuesto 43

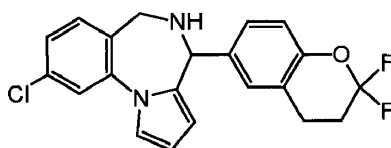


40 Se disolvió el producto intermedio 18 (0,8 g, 2,18 mmol) en POCl₃ (5 ml). Se calentó la disolución hasta reflujo

durante 5 h y entonces se enfrió hasta t.a. Se vertió la disolución en hielo. Se añadió una disolución de NaOH 2 M hasta pH 8. Posteriormente, se extrajo la mezcla con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (3 x 20 ml), salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (columna Luna 50 x 300 mm; fase móvil: CH₃CN al 35%-50% (el 0,1% de TFA)/H₂O (el 0,1% de TFA); velocidad de flujo 80 ml/min; 25 min). Se recogieron las fracciones de producto y se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,560 g de compuesto 43 (rendimiento del 74%).

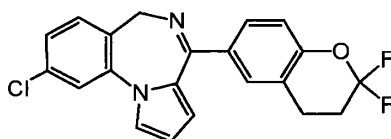
10 Ejemplo B7

a) Preparación del compuesto 84



15 Se añadió el producto intermedio 23 (0,3 g, 1,5 mmol) a una disolución de producto intermedio 20 (0,36 g, 1,5 mmol) en EtOH (1 ml). Se calentó la m.r. hasta temperatura de reflujo y se agitó durante la noche. Se filtró la disolución a través de tierra de diatomeas y se recogió el filtrado. Se evaporó el disolvente del filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC (columna Synergy 25 x 150 mm; fase móvil: CH₃CN al 35%-50% (el 0,1% de TFA)/H₂O (el 0,1% de TFA); velocidad de flujo 25 ml/min; 14,4 min). Se recogieron las fracciones de producto y se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas separadas (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,120 g de compuesto 84 (rendimiento del 21%).

25 b) Preparación del compuesto 71



30 Se disolvió el compuesto 84 (0,120 g, 0,31 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió MnO₂ (0,27 g, 3,1 mmol) a la disolución. Se agitó la m.r. durante la noche y entonces se filtró a través de tierra de diatomeas. Se recogió el filtrado y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc desde 10/1 hasta 5/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,040 g de compuesto 71 (rendimiento del 34%).

35 Usando protocolos de reacción análogos descritos en los ejemplos anteriores, se han preparado los siguientes compuestos. "N.º de comp." significa número de compuesto. "Pr." se refiere al número de ejemplo según qué protocolo se sintetizó el compuesto. En el caso de que no se indique una forma de sal, se obtuvo el compuesto como base libre.

40 Se obtuvieron formas de sal de HBr usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Se describe un procedimiento típico en el documento WO02/34752.

Los compuestos para los que no se indica estereoquímica específica para un estereocentro en las tablas 1a, 1b, 1c o 1d se obtuvieron como mezclas racémicas de los enantiómeros R y S.

45 Tabla 1a:

N.º de comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Forma de sal
2	B3.a	H	H	H	H	.HBr
3	B3.a	7-Cl	H	H	H	

4	B3.a	7-Cl	H	H	H	.HBr
5	B3.a	8-Cl	H	H	H	.HBr
6	B3.a	9-Cl	H	H	H	.HBr
7	B3.a	10-Cl	H	H	H	.HBr
8	B3.a	7-OCH ₃	H	H	H	.HBr
9	B3.b	H	H	enlace		
10	B3.b	7-Cl	H	enlace		
11	B3.b	8-Cl	H	enlace		

Tabla 1b:

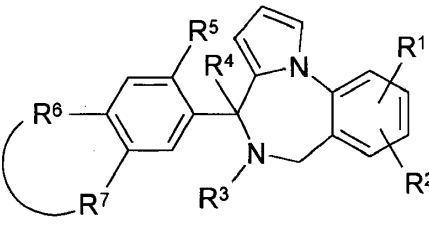
N.º de comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	s	Forma de sal
12	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	3	.HCl
13	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	3	.HBr
14	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	3	.HBr
15	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH ₃	4	.HBr
16	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	3	.HCl
17	B3.a	8-Cl	10-Cl	H	H	H	3	.HCl
18	B3.a	7-Cl	8-Cl	H	H	H	3	.HCl
19	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H	H	3	.HCl
20	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	3	
21	B2	7-Cl	H	enlace		H	4	
22	B3.b	7-Cl	8-Cl	enlace		H	3	
23	B3.b	7-Cl	9-Cl	enlace		H	3	
24	B3.b	7-Cl	10-Cl	enlace		H	3	
25	B3.b	8-Cl	10-Cl	enlace		H	3	

Tabla 1c:

N.º de comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	Forma de sal
26	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	0	2	.HCl
27	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	2	2	.HCl
28	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	1	3	.HCl
29	B3.a	7-F	H	H	H	H	1	3	.HCl

30	B3.a	7-Cl	8-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
31	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
32	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
33	B3.a	7-Cl	10-Cl	H	H	H	2	2	.HCl
34	B3.a	8-Cl	10-Cl	H	H	H	0	2	.HCl
85	B7.a	9-Cl	H	H	H	H	1	3	
35	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	0	2	
36	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	2	2	
37	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	1	3	
38	B6	7-Cl	H	enlace		H	0	3	
39	B6	7-F	H	enlace		H	1	3	
40	B3.b o B6	7-F	H	enlace		H	0	3	
41	B3.b o B7.b	9-Cl	H	enlace		H	1	3	
42	B6	9-Cl	H	enlace		H	0	3	
82	B6	10-Cl	H	enlace		H	1	3	
43	B6	10-Cl	H	enlace		H	0	3	
44	B3.b	7-Cl	8-Cl	enlace		H	0	2	
45	B3.b	7-Cl	9-Cl	enlace		H	0	2	
46	B6	7-F	9-F	enlace		H	0	3	
47	B3.b	7-Cl	10-Cl	enlace		H	2	2	
48	B3.b	8-Cl	10-Cl	enlace		H	0	2	

Tabla 1d:

 (I)								
N.º de comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	-R ⁶ -R ⁷ -	Forma de sal
49	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-O-	.HBr
50	B3.a	7-Cl	H	H	H	OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-O-	.HBr
51	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	-C(=O)-(CH ₂) ₂ -	.HCl
52	B3.a	7-Cl	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -C(=O)-	.HCl
53	B3.a	7-F	H	H	H	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	.HCl
54	B3.a	7-F	9-F	H	H	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	.HCl
84	B7.a	9-Cl	H	H	H	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
86	B7.a	10-Cl	H	H	H	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
87	B3.a	10-Cl	H	H	H	H	-C(=O)-(CH ₂) ₂ -	.HCl
55	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	-(CH ₂) ₂ -C(=O)-	
56	B3.b	7-Cl	H	enlace		H	-C(=O)-(CH ₂) ₂ -	

57	B3.b	10-Cl	H	enlace	H	-C(=O)-(CH ₂) ₂ -	
58	B2	7-Cl	H	enlace	H	-C(=O)-(CH ₂) ₃ -	
59	B2	7-F	H	enlace	H	-C(=O)-(CH ₂) ₃ -	
60	B2	9-Cl	H	enlace	H	-C(=O)-(CH ₂) ₃ -	
61	B2	10-Cl	H	enlace	H	-C(=O)-(CH ₂) ₃ -	
62	B1	7-Cl	H	enlace	H	-CH ₂ -O-C(=O)-	
63	B1	7-F	H	enlace	H	-CH ₂ -O-C(=O)-	
64	B1	7-Cl	9-Cl	enlace	H	-CH ₂ -O-C(=O)-	
65	B1	7-Cl	H	enlace	H	-C(=O)-O-CH ₂ -	
66	B2	7-Cl	H	enlace	H	-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
67	B2	9-Cl	H	enlace	H	-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
68	B2	10-Cl	H	enlace	H	-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
88	B2	9-F	7-Cl	enlace	H	-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
69	B4	7-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
70	B3.b	7-F	H	enlace	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
71	B3.b o B7.b	9-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
72	B3.b o B7.b	10-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
73	B3.b	7-F	9-F	enlace	H	-O-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -	
74	B5	7-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
75	B5	9-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
76	B5	10-Cl	H	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
77	B5	7-F	H	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
78	B1	7-F	9-F	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
79	B1	7-Cl	9-Cl	enlace	H	-O-CF ₂ -O-	
80	B1	7-Cl	H	enlace	H	-O-C(=O)-N(CH ₃)-	
81	B1	7-F	H	enlace	H	-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	
83	B1	7-Cl	H	enlace	H	-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	
1	B1	7-Cl	H	enlace	H	-N(CH ₃)-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -	

C. RESULTADOS ANALÍTICOS

CL-EM - Procedimiento general

5

Se realizó la medición de HPLC usando un módulo 1100 de Agilent que comprende una bomba, un detector de red de diodos (DAD) (longitud de onda usada de 220 nm), un calentador de columna y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un aparato MSD serie G1946C y G1956A de Agilent. Se configuró el detector de EM con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000. El voltaje de la aguja capilar era de 2500 V para el modo de ionización positiva y de 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación era de 50 V. Se mantuvo la temperatura del gas de secado a 350°C a un flujo de 10 l/min.

10

Método de CL-EM 1

15

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con el 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con el 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 1 minuto. Luego se aplicó un gradiente hasta el 40% de A y el 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de

20

EM: positiva)

Método de CL-EM 2

- 5 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con el 0,1% de TFA; fase móvil B: CH₃CN con el 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo el 90% de A y el 10% de B durante 0,8 min. Luego se aplicó un gradiente hasta el 20% de A y el 80% de B en 3,7 min y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva)

Método de CL-EM 3

- 15 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Ultimate XB-C18, 50x2,1 mm 5 µm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: NH₄HCO₃ 10 mmol/l; fase móvil D: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo el 100% de C durante 1 minuto. Luego se aplicó un gradiente hasta el 40% de C y el 60% de D en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva)

20 *Puntos de fusión*

- Para varios compuestos se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato de punto de fusión WRS-2A adquirido de Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Se midieron los puntos de fusión con una tasa de calentamiento lineal de 0,2-5,0°C/min. Los valores indicados son intervalos de fusión. La temperatura máxima era de 300°C.

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 2.

- 30 Tabla 2: Tiempo de retención (R_t) en min, pico de [M+H]⁺ (molécula protonada) y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado; "des." significa descompuesto)

N.º de comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
2	n.d.	n.d.	-	n.d.	32	3,69	371	2	n.d.
3	n.d.	n.d.	-	n.d.	33	3,62	371	2	269,9-264,4
4	n.d.	n.d.	-	n.d.	34	3,75	371	2	261,7-263,6
5	n.d.	n.d.	-	n.d.	35	3,17	335	2	206,4-208,9
6	n.d.	n.d.	-	n.d.	36	3,42	335	2	180,5-181,2
7	n.d.	n.d.	-	n.d.	37	2,78	349	2	190,5-193,4
8	n.d.	n.d.	-	n.d.	38	3,23	349	2	>280
9	n.d.	n.d.	-	n.d.	39	3,96	333	1	168,6-169,0
10	n.d.	n.d.	-	n.d.	40	3,75	333	2	>280
11	n.d.	n.d.	-	n.d.	41	3,63	349	2	n.d.
12	3,81	335	2	242,7-243,5	42	3,86	349	2	>280
13	n.d.	n.d.	-	n.d.	43	3,79	349	2	103,7-109,7
14	n.d.	n.d.	-	n.d.	44	3,39	369	2	n.d.
15	n.d.	n.d.	-	n.d.	45	3,80	369	2	190,0-191,8
16	4,10	369	2	172,5-176,6	46	3,70	351	2	n.d.
17	4,04	369	2	n.d.	47	7,06	369	3	203,5-205,2
18	3,99	369	2	238,8-240,2	48	3,65	369	2	102,7-105,6
19	4,16	369	2	205,7-207,3	49	n.d.	n.d.	-	n.d.
20	3,74	333	2	181,3-182,7	50	n.d.	n.d.	-	n.d.
21	3,92	347	2	180,0-181,5	51	2,95	349	2	>280

22	3,87	367	2	199,3-201,6	52	3,04	349	2	n.d.
23	4,12	367	2	n.d.	53	3,21	371	2	n.d.
24	3,89	367	2	194,0-194,2	54	3,29	389	2	n.d.
25	2,62	367	2	178,5-180,2	55	5,86	347	3	214,0-217,0
26	3,22	337	2	237,9-239,7	56	5,89	347	3	226,7-227,6
27	3,47	337	2	165,1-167,2	57	3,41	347	2	n.d.
28	2,79	351	2	n.d.	58	3,04	361	2	209,8-210,7
29	3,90	335	1	n.d.	59	2,93	345	2	n.d.
30	3,44	371	2	224,9-226,0	60	3,70	361	2	>280°C
31	3,83	371	2	257,7-260,6	61	3,65	361	2	n.d.

N.º de comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
62	3,76	349	1	107,9 (des.)	74	3,66	373	2	184,9-186,0
63	3,60	333	1	224,6-246,0	75	4,39	373	1	151,3-152,7
64	3,33	383	2	210,5-212,0	76	4,34	373	1	139,3-141,1
65	3,84	349	1	251,2-253,0	77	3,39	357	2	n.d.
66	3,90	369	2	193,4-193,8	78	3,46	375	2	n.d.
67	3,95	369	2	>280°C	79	3,61	407	2	85,3-87,3
68	3,95	369	2	n.d.	80	4,15	364	1	218,6-221,0
69	4,38	385	1	199,7-201,2	81	3,36	332	2	164,0-165,4
70	3,16	369	2	158,9-159,3	82	6,00	349	3	n.d.
71	3,99	385	2	n.d.	83	4,63	348	2	n.d.
72	3,88	385	2	n.d.	88	3,84	387	2	170,2-171,8
73	3,88	387	2	n.d.	1	3,49	390	2	233,7-235,1

¹H-RMN

- 5 Para varios compuestos, se registraron espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro DPX-300 de Bruker, DPX-400 de Bruker o en un espectrómetro Avance 600 de Bruker con secuencias de pulso convencionales, funcionando a 300 MHz, 400 MHz y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido) como disolventes. Se indican los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.
- 10 Compuesto 17: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,04 (quin, *J*=7,4 Hz, 2 H), 2,79 - 2,97 (m, 4 H), 3,59 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=13,4 Hz, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 5,92 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 6,27 (t, *J*=3,3 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J*=3,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,78 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 10,01 (s. a, 1 H), 10,62 (s. a, 1 H).
- 15 Compuesto 20: ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,79 - 2,97 (m, 4 H) 4,15 (s. a., 1 H) 5,47 (s. a., 1 H) 6,43 (s. a., 1 H) 6,51 (s. a., 1 H) 7,18 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H).
- 20 Compuesto 22: ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,80 - 2,98 (m, 4 H) 4,19 (s. a., 1 H) 5,52 (s. a., 1 H) 6,45 (s. a., 1 H) 6,53 (s. a., 1 H) 7,21 (m, *J*=9,2, 9,2 Hz, 2 H) 7,29 (s. a., 1 H) 7,43 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H).
- 25 Compuesto 23: ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,08 (quin, *J*=7,4 Hz, 2 H) 2,80 - 3,02 (m, 4 H) 4,11 (s. a., 1 H) 5,44 (s. a., 1 H) 6,46 (s. a., 1 H) 6,54 (s. a., 1 H) 7,19 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,42 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H).
- Compuesto 24: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,02 (quin, *J*=7,4 Hz, 2 H) 2,78 - 2,99 (m, 4 H) 3,94 (d,

ES 2 527 032 T3

$J=11,3$ Hz, 1 H) 5,20 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H) 6,43 - 6,48 (m, 1 H) 6,48 - 6,52 (m, 1 H) 7,25 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,69 (m, 1 H).

5 Compuesto 25: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,08 (quin, $J=7,4$ Hz, 2 H) 2,91 (m, $J=8,0$, 8,0, 8,0 Hz, 4 H) 4,23 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H) 4,73 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 6,39 (t, $J=3,0$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 (s. a., 1 H) 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H).

10 Compuesto 27: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,22 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 3,83 (d, $J=13,8$ Hz, 1 H), 4,53 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 4,57 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 5,15 (s. a., 1 H), 5,88 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H), 6,29 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,31 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 7,58 - 7,74 (m, 3 H), 10,21 (s. a, 1 H), 10,56 (s. a, 1 H).

15 Compuesto 28: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,71 - 2,86 (m, 2 H), 3,83 (s. a, 1 H), 3,88 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H), 4,53 (d, $J=13,8$ Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 5,16 (s. a, 1 H), 5,90 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H), 6,28 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,67 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 10,05 (s. a, 1 H), 10,40 (s. a, 1 H).

20 Compuesto 31: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 4,49 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H), 4,59 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 5,17 - 5,25 (m, 1 H), 5,93 (d, $J=3,6$ Hz, 1 H), 6,30 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,78 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 10,08 (s. a, 1 H), 10,41 (s. a, 1 H).

25 Compuesto 36: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,21 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 4,14 (s. a, 1 H), 4,57 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H), 5,47 (s. a, 1 H), 6,37 - 6,47 (m, 1 H), 6,47 - 6,59 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,15 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,34 (m, 3 H), 7,36 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H).

30 Compuesto 37: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,88 (s. a, 2 H), 3,97 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H), 4,16 (s. a, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 5,49 (s. a, 1 H), 6,42 - 6,48 (m, 1 H), 6,48 - 6,55 (m, 1 H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,38 (dd, $J=7,2$, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H).

35 Compuesto 39: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,87 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H), 3,96 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H), 4,61 (s. a, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 6,44 (dd, $J=3,8$, 2,8 Hz, 1 H), 6,51 (dd, $J=3,8$, 1,5 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,45 (dd, $J=8,1$, 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H).

40 Compuesto 42: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,01 (quin, $J=6,4$ Hz, 2 H) 2,80 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H) 4,21 (t, $J=5,0$ Hz, 2 H) 4,34 (s. a., 1 H) 4,80 (s. a., 1 H) 6,45 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H) 6,54 (dd, $J=305,0$, 1,3 Hz, 1 H) 6,75 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,47 (s, 1 H).

45 Compuesto 43: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,70 - 2,91 (m, 2 H) 4,17 - 4,22 (m, 2 H) 4,24 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H) 4,76 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H) 6,40 (dd, $J=3,8$, 3,0 Hz, 1 H) 6,51 (dd, $J=3,8$, 1,8 Hz, 1 H) 6,76 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,22 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J=7,5$, 1,3 Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,0$, 1,3 Hz, 1 H) 7,50 (dd, $J=8,5$, 2,3 Hz, 1 H) 7,53 (ddd, $J=3,3$, 2,1, 1,8 Hz, 2 H).

50 Compuesto 44: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,20 - 3,38 (m, 2 H) 4,38 (s. a., 1 H) 4,66 - 4,80 (m, 2 H) 5,68 (s. a., 1 H) 6,69 - 6,80 (m, 1 H) 6,88 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,75 (s. a., 1 H) 7,84 (s. a., 1 H).

55 Compuesto 45: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,22 (t, $J=9,5$ Hz, 2 H) 4,12 (s. a., 1 H) 4,62 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H) 5,41 (s. a., 1 H) 6,47 (t, $J=2,8$ Hz, 1 H) 6,56 (s. a., 1 H) 6,74 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,40 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,66 (s. a., 1 H).

60 Compuesto 46: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,00 (qd, $J=6,2$, 4,5 Hz, 2 H), 2,79 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 4,03 (s. a, 1 H), 4,20 (dd, $J=5,8$, 4,5 Hz, 2 H), 5,19 (s. a, 1 H), 6,45 (dd, $J=3,8$, 2,9 Hz, 1 H), 6,53 (dd, $J=3,8$, 1,6 Hz, 1 H), 6,74 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 6,81 (td, $J=9,0$, 2,5 Hz, 1 H), 6,92 (dt, $J=9,1$, 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J=2,9$, 1,7 Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J=8,5$, 2,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

65 Compuesto 47: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,21 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H), 4,03 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 4,57 (t, $J=8,7$ Hz, 2 H), 5,39 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 6,34 - 6,45 (m, 1 H), 6,51 (dd, $J=3,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 3 H), 7,48 (dd, $J=2,7$, 1,4 Hz, 1 H).

Compuesto 53: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,42 - 2,48 (m, 2 H), 2,86 - 3,06 (m, 2 H), 3,72 (d, $J=13,7$ Hz, 1 H), 4,43 (d, $J=13,8$ Hz, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 5,90 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 6,29 (t, $J=3,3$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 3 H), 10,30 (s. a., 1 H), 10,62 (s. a., 1 H).

Compuesto 55: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,71 - 2,76 (m, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 5,39 (s. a,

ES 2 527 032 T3

2 H), 6,49 - 6,54 (m, 1 H), 6,56 - 6,62 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,34 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,19 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H).

5 Compuesto 56: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,61 - 2,83 (m, 2 H) 3,02 - 3,27 (m, 2 H) 4,24 (s. a., 1 H) 5,51 (s. a., 1 H) 6,37 - 6,60 (m, 2 H) 7,27 - 7,44 (m, 4 H) 7,63 - 7,78 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H).

10 Compuesto 57: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 3,03 - 3,28 (m, 2 H) 4,31 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H) 4,89 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H) 6,40 - 6,46 (m, 1 H) 6,46 - 6,51 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,49 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H) 7,60 (s. a., 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H).

15 Compuesto 58: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,15 (quin, $J=6,3$ Hz, 2 H), 2,68 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 2,99 (t, $J=5,8$ Hz, 2 H), 4,20 (s. a, 1 H), 5,54 (s. a, 1 H), 6,44 - 6,50 (m, 2 H), 7,28 - 7,29 (m, 1 H), 7,32 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=2,7$, 1,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J=7,5$, 1,8 Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J=8,1$, 1,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H).

20 Compuesto 59: $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,14 (m, 2 H), 2,67 (dd, $J=7,3$, 5,8 Hz, 2 H), 2,98 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H), 4,72 (s. a., 2 H), 6,45 (dd, $J=3,8$, 2,8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, $J=3,8$, 1,7 Hz, 1 H), 7,07 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,33 (td, $J=8,2$, 5,8 Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J=2,8$, 1,6 Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J=8,2$, 1,7 Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H).

25 Compuesto 60: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,14 (quin, $J=6,5$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,99 (t, $J=5,9$ Hz, 2 H) 4,63 (s. a., 2 H) 6,43 - 6,52 (m, 2 H) 7,29 (dd, $J=8,0$, 2,3 Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J=2,8$, 1,8 Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,0$, 1,8 Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H)

30 Compuesto 61: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,13 (quin, $J=6,3$ Hz, 2 H), 2,63 - 2,70 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 4,28 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 6,41 (dd, $J=3,9$, 3,0 Hz, 1 H), 6,47 (dd, $J=3,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (dd, $J=8,1$, 1,4 Hz, 1 H), 7,57 (dd, $J=2,9$, 1,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H).

35 Compuesto 63: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4,62 (s. a, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,44 - 6,50 (m, 2 H), 7,08 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J=8,2$, 5,8 Hz, 1 H), 7,38 (t, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H).

40 Compuesto 64: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,12 (s. a., 1 H) 5,27 (s. a., 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,47 - 6,61 (m, 2 H) 7,65 - 7,78 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,09 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H).

45 Compuesto 65: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4,26 (s. a, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 5,50 (s. a, 1 H), 6,37 - 6,62 (m, 2 H), 7,27 - 7,47 (m, 4 H), 7,79 - 7,98 (m, 3 H).

50 Compuesto 66: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,60 (tt, $J=13,9$, 6,9 Hz, 2 H), 3,04 (s. a, 2 H), 4,18 (s. a, 1 H), 5,52 (s. a, 1 H), 6,39 - 6,54 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,31 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H).

55 Compuesto 67: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,50 - 2,73 (m, 2 H) 2,97 - 3,17 (m, 2 H) 4,64 (s. a., 2 H) 6,43 - 6,51 (m, 2 H) 7,29 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J=2,8$, 1,8 Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,65 (s. a., 1 H).

60 Compuesto 68: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,54 - 2,68 (m, 2 H) 2,99 - 3,13 (m, 2 H) 4,30 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 4,89 (d, $J=11,5$ Hz, 1 H) 6,45 (t, $J=2,9$ Hz, 1 H) 6,53 (s. a., 1 H) 7,27 - 7,29 (m, 1 H) 7,49 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,62 (s. a., 1 H) 7,76 (m, $J=7,8$ Hz, 2 H).

65 Compuesto 69: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,34 (tdd, $J=7,8$, 7,8, 7,7, 7,4 Hz, 2 H) 2,99 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H) 4,17 (s. a., 1 H) 5,47 (s. a., 1 H) 6,42 - 6,47 (m, 1 H) 6,48 - 6,53 (m, 1 H) 6,93 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,42 (m, 4 H) 7,52 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H).

70 Compuesto 70: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,98 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,15 (s. a, 1 H), 5,20 (s. a, 1 H), 6,44 (dd, $J=3,9$, 2,9 Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J=3,8$, 1,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J=2,8$, 1,8 Hz, 1 H), 7,32 (td, $J=8,2$, 5,8 Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,5$, 2,2 Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H).

75 Compuesto 71: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,34 (quin, $J=7,7$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 4,38 (s. a, 1 H), 4,75 (s. a, 1 H), 6,44 - 6,48 (m, 1 H), 6,48 - 6,52 (m, 1 H), 6,93 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,48 - 7,52 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H).

80 Compuesto 72: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,34 (quin, $J=7,8$ Hz, 2 H), 2,89 - 3,08 (m, 2 H), 4,25

(d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 4,80 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 6,41 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,23 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H).

5 Compuesto 79: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,11 (s. a, 1 H), 5,43 (s. a, 1 H), 6,45 - 6,49 (m, 1 H), 6,49 - 6,54 (m, 1 H), 7,03 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J=8,3, 1,3$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H).

10 Compuesto 80: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,47 (s, 3 H), 4,21 (s. a, 1 H), 5,58 (s. a, 1 H), 6,50 - 6,58 (m, 1 H), 6,65 (s. a, 1 H), 7,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,35 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 3 H), 7,73 (s. a, 1 H).

15 Compuesto 81: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,78 (s, 3 H), 2,95 (t, $J=8,2$ Hz, 2 H), 3,37 (t, $J=8,3$ Hz, 2 H), 4,06 (s. a, 1 H), 5,23 (s. a, 1 H), 6,35 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J=3,8, 2,8$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J=3,8, 1,7$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,41 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H).

20 Compuesto 82: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,77 - 3,00 (m, 2 H) 3,97 (t, $J=5,6$ Hz, 2 H) 4,27 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 4,80 (s, 2 H) 4,83 (d, $J=11,5$ Hz, 1 H) 6,38 - 6,46 (m, 1 H) 6,52 (s. a., 1 H) 6,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,47 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H).

D. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

Ejemplo D.1: Medición de la actividad antifúngica *in vitro*

25 Se realizó el examen de susceptibilidad convencional en placas de 96 pocillos (fondo en U, Greiner Bio-One). Se prepararon diluciones en serie (2 veces o 4 veces) de disoluciones madre de compuesto 20 mM en DMSO al 100%, seguido por una etapa de dilución intermedia en agua. Entonces se colocaron estas diluciones en serie (10 μl) sobre placas de prueba que podían almacenarse en la oscuridad a 4°C durante un periodo máximo de 2 semanas. Se incluyó un intervalo de dosis amplio adecuado con 64 μM como la concentración de prueba más alta. Se complementó el medio de cultivo RPMI-1640 con L-glutamina, glucosa al 2% y se tamponó con ácido 3-(*N*-morfolino)-propanosulfónico (MOPS) a pH 7,0 \pm 0,1.

35 Se crioconservaron las diferentes especies fúngicas/los aislados (tabla 3a) y se diluyeron 1/1000 en medio justo antes de su uso. Entonces se añadió un inóculo convencional de 200 μl que contenía 10^3 unidades formadoras de colonias (ufc) a cada pocillo. Se incluyeron un control positivo (crecimiento del 100% = cultivo fúngico sin antifúngico) y un control negativo (crecimiento del 0% = medio RPMI-MOPS) en cada placa. La temperatura y el tiempo de incubación óptimos dependían de la especie fúngica y variaron desde 24 h para levaduras (37°C) hasta una semana o más para dermatofitos (27°C). Se midió la inhibición del crecimiento fúngico tras añadir 10 μl de resazurina al 0,005% (p/v) (Sigma Aldrich) a cada pocillo, basándose en el principio de que las células vivas convierten la resazurina azul no fluorescente en la resorufina rosa y fluorescente, permitiendo la lectura fluorimétrica (λ_{ex} 550 nm y λ_{em} 590 nm) tras un periodo de incubación adicional (tiempo "resa." mencionado en la tabla 3a). Los resultados se muestran en la tabla 3b como valores de pCI₅₀.

45 Tabla 3a: Condiciones de incubación para las diferentes especies fúngicas. "Tiempo resa." representa el tiempo de incubación adicional tras la adición de resazurina al sistema de prueba.

Especie	Temperatura (°C)	Tiempo	Tiempo resa.
<i>Microsporum canis</i>	27	9 días	24 horas
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	27	7 días	24 horas
<i>Trichophyton rubrum</i>	27	7 días	24 horas
<i>Scedosporium apiospermum</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Scedosporium prolificans</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Sporothrix schenckii</i>	27	4 días	24 horas
<i>Aspergillus fumigatus</i>	27	48 horas	17 horas
<i>Candida parapsilosis</i>	37	24 horas	4 horas
<i>Cryptococcus neoformans</i>	37	24 horas	4 horas
<i>Rhizopus oryzae</i>	37	24 horas	6 horas
<i>Rhizomucor miehei</i>	37	48 horas	17 horas

ES 2 527 032 T3

Tabla 3b: Actividades de los compuestos de prueba *in vitro* ("n.d." significa no determinado; "Inf." Significa infección; los valores son valores de pCl₅₀)

Inf. 'A': *Sporothrix schenckii* B62482

Inf. 'G': *Trichophyton mentagrophytes* B70554

Inf. 'B': *Microsporum canis* B68128

Inf. 'H': *Scedosporium apiospermum* IHEH3817

Inf. 'C': *Trichophyton rubrum* B68183

Inf. 'I': *Scedosporium prolificans* IHEM21157

Inf. 'D': *Candida parapsilosis* B66126

Inf. 'J': *Rhizopus oryzae* IHEM5223

Inf. 'E': *Aspergillus fumigatus* B42928

Inf. 'K': *Rhizomucor miehei* IHEM13391

Inf. 'F': *Cryptococcus neoformans* B66663

N.º de comp.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
3	<4,19	4,91	4,47	<4,19	<4,19	4,30	4,71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	<4,19	5,09	5,70	<4,19	<4,19	4,38	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	<4,19	4,42	4,96	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17	<4,19	<4,19	5,70	<4,19	5,46	<4,19	4,71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25	5,70	6,08	6,10	<4,19	6,81	6,00	6,42	<4,19	n.d.	<4,19	4,40
12	4,19	6,42	6,86	6,24	6,82	5,52	7,23	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19
13	5,15	6,36	6,47	5,52	5,70	5,30	6,95	4,52	5,72	<4,19	<4,19
18	<4,19	4,62	5,70	<4,19	4,67	<4,19	5,26	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	<4,49	5,52	6,00	<4,49	4,85	5,60	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
20	5,70	6,89	7,15	6,47	6,57	6,42	n.d.	5,05	6,07	<4,95	4,86
34	<4,19	5,70	5,70	<4,19	<4,19	5,52	4,96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
48	5,40	6,30	6,78	<4,19	5,00	5,70	6,29	4,94	5,79	<4,19	<4,19
26	<4,19	6,00	6,25	4,25	4,85	<4,19	5,70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
30	<4,19	6,00	5,22	<4,19	<4,19	5,22	5,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	<4,19	5,30	5,40	<4,19	<4,19	4,64	4,47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	4,21	5,00	5,15	<4,19	<4,19	5,10	4,50	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	<4,19	4,66	5,22	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	<4,19	5,11	5,05	<4,19	<4,19	4,42	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
49	<4,19	5,05	5,10	<4,19	<4,19	4,34	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50	<4,19	4,92	5,52	<4,19	<4,19	4,74	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14	<4,19	5,10	5,52	<4,19	<4,19	4,82	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	<4,19	<4,19	5,40	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
31	<4,19	5,52	6,00	<4,19	<4,19	<4,19	5,80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
16	<4,19	5,00	5,40	<4,19	<4,19	<4,19	4,52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
19	<4,19	5,40	6,00	<4,19	4,96	5,70	5,63	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45	5,52	6,59	6,48	5,10	6,00	6,00	6,48	4,49	5,21	<4,19	<4,19
24	<4,49	5,05	5,40	<4,49	<4,49	<4,49	5,22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23	4,47	6,00	6,17	5,70	6,04	6,34	6,10	4,62	6,22	<4,19	<4,19
44	5,30	5,30	5,30	4,92	<4,19	5,15	5,10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	4,85	6,00	6,36	5,70	5,70	5,30	6,10	4,41	5,89	<4,19	4,27
32	<4,19	5,52	5,22	<4,19	<4,19	4,64	4,92	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 527 032 T3

10	<4,19	5,00	5,70	<4,19	<4,19	4,48	5,30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
27	<4,19	5,15	6,32	<4,19	<4,19	<4,19	4,96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33	<4,19	5,52	5,15	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	4,89	6,17	6,88	4,68	5,70	4,30	6,62	5,55	5,92	<4,19	<4,19
47	<4,19	5,40	5,92	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
62	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1	<4,19	5,03	5,10	<4,19	5,65	5,37	4,58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	5,86	6,31	6,77	5,85	7,33	6,47	6,22	6,92	7,40	5,70	6,03
65	5,11	5,69	5,74	5,29	6,43	4,99	5,72	6,12	6,23	<4,19	<4,19
64	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
74	<4,19	6,87	7,39	<4,19	7,08	<4,19	6,58	5,5	7,05	<4,19	<4,19
78	5,28	6,26	6,85	5,64	6,44	<4,19	6,24	4,19	5,98	<4,19	<4,19
77	5,45	6,87	7,71	5,47	7,25	5,27	6,94	4,65	5,76	4,92	<4,19
80	5,04	5,80	5,94	4,65	6,25	<4,19	5,27	4,25	4,65	<4,19	<4,19
52	<4,19	<4,80	4,55	<4,19	<4,19	<4,19	4,31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
55	<4,19	5,41	5,71	<4,19	<4,19	<4,19	4,60	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
51	4,46	5,59	5,84	4,91	5,24	4,74	5,32	4,67	5,32	<4,19	4,29
79	4,90	6,28	6,29	5,62	5,71	5,60	5,79	5,72	5,98	<4,19	<4,19
63	<4,19	4,26	5,13	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	6,03	5,8	<4,19	<4,19
56	5,65	6,77	6,74	5,54	6,44	5,88	6,25	6,35	6,96	<4,19	5,32
58	5,67	6,78	6,69	<4,19	6,87	6,38	6,49	5,23	5,03	4,31	5,16
59	5,37	6,43	6,89	5,56	6,40	5,95	6,47	6,13	5,83	<4,89	5,83
81	4,49	5,28	5,65	4,60	4,39	5,29	4,90	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
69	5,98	6,89	6,91	6,15	6,89	7,02	6,42	6,64	6,15	5,92	6,33
28	<4,19	6,24	6,66	5,53	5,99	4,71	6,29	4,97	4,63	<4,19	4,39
29	<4,19	<4,19	4,44	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	4,95	6,36	6,89	5,83	6,77	5,21	6,54	5,40	5,76	<4,19	4,38
37	5,26	6,62	6,89	5,79	6,77	5,88	6,47	4,48	5,85	<4,19	<4,19
75	4,85	5,74	6,85	5,09	6,24	5,84	6,42	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19
76	5,69	6,70	6,82	5,18	5,94	5,82	6,38	5,13	5,04	4,57	4,98
68	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
61	4,50	<4,19	4,31	5,36	4,49	5,09	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	4,52	<4,19	<4,19	5,44	<4,19	5,15	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
41	<4,19	4,48	<4,19	5,60	<4,19	4,52	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
67	5,10	5,09	<4,19	5,90	5,10	5,36	5,09	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
66	4,46	4,49	<4,19	5,55	5,09	6,11	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	<4,19	4,49	<4,19	5,56	<4,19	5,87	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
46	4,49	4,48	4,44	5,79	4,49	5,49	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

38	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
54	<4,19	5,09	5,10	<4,19	<4,19	5,11	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
53	<4,19	4,49	4,50	<4,19	4,97	4,87	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
42	5,10	4,49	<4,19	5,63	<4,19	6,82	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
73	4,50	5,03	4,49	5,67	<4,19	5,33	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
70	<4,19	4,19	<4,19	6,12	<4,19	6,02	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
43	6,04	6,80	6,89	5,36	6,85	6,68	6,66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
71	5,71	6,21	6,57	5,09	6,66	7,00	6,51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
72	5,58	6,39	6,39	4,96	6,21	6,42	5,79	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
57	5,65	5,70	5,80	<4,19	5,62	5,23	5,40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	5,06	5,69	5,95	4,77	5,56	5,26	5,56	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
83	5,14	5,66	5,71	5,28	5,89	5,57	5,06	4,76	5,85	<4,19	<4,19
88	4,27	6,27	6,35	<4,19	6,38	6,39	6,06	6,77	5,59	<4,19	<4,19

E. EJEMPLO DE COMPOSICIÓN

- 5 “Principio activo” tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplo E1: Disolución inyectable.

- 10 Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de hidróxido de sodio en aproximadamente 0,5 l de agua para inyección en ebullición. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C se añaden con agitación 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del principio activo. Se enfría la disolución hasta temperatura ambiente y se complementa con agua para inyección c.s. hasta 1 l, dando una disolución que comprende 4 mg/ml de principio activo. Se esteriliza la disolución mediante filtración y se llenan envases estériles con la misma.

Ejemplo E2: Composición transungueal.

- 20 Se añaden 0,144 g de KH_2PO_4 , 9 g de NaCl, 0,528 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 800 ml de H_2O y se agita la mezcla. Se ajusta el pH a 7,4 con NaOH y se añaden 500 mg de NaN_3 . Se añade etanol (42% v/v) y se ajusta el pH a 2,3 con HCl.

- 25 Se añaden 15 mg de principio activo a 2,25 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato)/etanol (42%; pH 2,3) y se agita la mezcla y se trata con ultrasonidos. Se añaden 0,25 ml de PBS/etanol (42%; pH 2,3) y se agita adicionalmente la mezcla y se trata con ultrasonidos hasta que se disuelve todo el principio activo, proporcionando la composición transungueal deseada.

Ejemplo E3: Gotas orales

- 30 Se disuelven 500 gramos del p.a. en 0,5 l de una disolución de hidróxido de sodio y 1,5 l del polietilenglicol a 60-80°C. Tras enfriar hasta 30-40°C se añaden 35 l de polietilenglicol y se agita bien la mezcla. Entonces se añade una disolución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y mientras se agita se añaden 2,5 l de aromatizante de cacao y polietilenglicol c.s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de p.a. Se llenan envases adecuados con la disolución resultante.

Ejemplo E4: Cápsulas

- 40 Se agitan vigorosamente juntos 20 gramos del p.a., 6 gramos de laurilsulfato de sodio, 56 gramos de almidón, 56 gramos de lactosa, 0,8 gramos de dióxido de silicio coloidal y 1,2 gramos de estearato de magnesio. A continuación se llenan 1000 cápsulas de gelatina endurecida adecuadas con la mezcla resultante, comprendiendo cada una 20 mg del principio activo.

Ejemplo E5: Comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo de comprimido

45

- 5 Se mezcla bien una mezcla de 100 gramos del p.a., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón y después de eso se humedece con una disolución de 5 gramos dodecilsulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamiza la mezcla de polvo húmedo, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se añaden 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla el total bien y se comprime para dar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

- 10 A una disolución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 gramos de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade esta última disolución a la anterior y entonces se añaden 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de color y se homogeneiza el total. Se recubren los núcleos de comprimido con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo E6: Crema al 2%

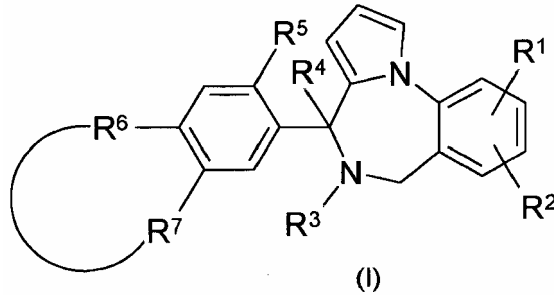
- 20 Se introducen alcohol estearílico (75 mg), alcohol cetílico (20 mg), monostearato de sorbitano (20 mg) y miristato de isopropilo (10 mg) en un recipiente con camisa de doble pared y se calientan hasta que la mezcla se ha fundido completamente. Se añade esta mezcla a una mezcla preparada por separado de agua purificada, propilenglicol (200 mg) y polisorbato 60 (15 mg) que tiene una temperatura de 70 a 75°C mientras se usa un homogeneizador para líquidos. Se permite que la mezcla resultante se enfríe hasta por debajo de 25°C mientras se mezcla de manera continua. A continuación se añaden una disolución de p.a. (20 mg), polisorbato 80 (1 mg) y agua purificada c.s.
- 25 hasta 1 g y una disolución de sulfito de sodio anhidro (2 mg) en agua purificada a la emulsión mientras se mezcla de manera continua. Se homogeneiza la crema y se llenan tubos adecuados con la misma.

Ejemplo E7: Crema al 2%

- 30 Se agita una mezcla de p.a. (2 g), fosfatidilcolina (20 g), colesterol (5 g) y alcohol etílico (10 g) y se calienta a 55-60°C hasta disolución completa y se añade a una disolución de metilparabeno (0,2 g), propilparabeno (0,02 g), edetato de disodio (0,15 g) y cloruro de sodio (0,3 g) en agua purificada (hasta 100 g) con homogeneización. Se añade hidroxipropilmetilcelulosa (1,5 g) en agua purificada y se continúa el mezclado hasta que el hinchamiento es completo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxilo C₁₋₄;

10

R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

15

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es hidrógeno o alquiloxilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:

20

-(CH₂)_m-Y¹-(CH₂)_n- (a),

-Y^{2a}-(CH₂)_t-Y^{2b}- (d),

25

o

-(CH₂)_{n-m}-Y¹-(CH₂)_m- (b),

-(CH₂)_r-Y^{2a}-CH₂-Y^{2b}-(CH₂)_q- (e);

30

-(CH₂)_s- (c),

en la que el radical bivalente -R⁶-R⁷-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₄ y oxo;

35

Y¹ representa O, NR^{8a} o S;

Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O, NR^{8b} o S;

40

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

m representa 0, 1 ó 2;

45

n representa 2, 3 ó 4;

s representa 3, 4 ó 5;

50

t representa 1, 2 ó 3;

r representa 0 ó 1;

q representa 0 ó 1;

55

siempre que al menos uno de r y q sea 1;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo;

5 siempre que el compuesto no sea 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

10 R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$ (a),

$-(CH_2)_s-$ (c),

15 o

$-(CH_2)_{n-m}-Y^1-(CH_2)_m-$ (b),

20 $-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$ (d);

en el que el radical bivalente $-R^6-R^7-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo;

25 Y^1 representa O o NR^{8a} ;

Y^{2a} e Y^{2b} representan cada uno independientemente O o NR^{8b} ;

R^{8a} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30 R^{8b} representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

m representa 0, 1 ó 2;

35 n representa 2 ó 3;

s representa 3 ó 4;

t representa 1.

40 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

45 R^6 y R^7 tomados juntos forman un radical bivalente $-R^6-R^7-$, que tiene la fórmula:

$-(CH_2)_m-Y^1-(CH_2)_{n-m}-$ (a),

$-(CH_2)_s-$ (c),

50 o

$-Y^{2a}-(CH_2)_t-Y^{2b}-$ (d);

55 en el que el radical bivalente $-R^6-R^7-$, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y oxo;

Y^1 representa O o NH;

Y^{2a} representa O;

60 Y^{2b} representa O o NH;

m representa 0, 1 ó 2;

65 n representa 2 ó 3;

s representa 3 ó 4;

t representa 1.

5 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es halo;

R² es hidrógeno;

10

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, que tiene la fórmula:

15 -(CH₂)_m-O-(CH₂)_{n-m}-,

-(CH₂)_s-,

o

20

-O-CH₂-O-;

en el que el radical bivalente -(CH₂)_m-O-(CH₂)_{n-m}- o -(CH₂)_s-, cuando sea posible, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo;

25

en el que el radical bivalente -O-CH₂-O- se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y oxo;

m representa 0 ó 1;

30

n representa 3;

s representa 3 ó 4.

35 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es halo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷-, en el que -R⁶-R⁷- se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-O-, -CH₂-CH(CH₃)-O-, -C(=O)-(CH₂)₂-, -C(=O)-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(=O)-, -O-CF₂-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-C(=O)-, -CF₂-(CH₂)₂-, -C(=O)-O-CH₂-, -CH₂-O-C(=O)-, -O-CF₂-O-, -O-C(=O)-N(CH₃)-, -N(CH₃)-(CH₂)₂- y -N(CH₃)-C(=O)-C(CH₃)₂-.

40

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un radical bivalente -R⁶-R⁷- que tiene la fórmula -O-CH₂-O-, en el que -O-CH₂-O- se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₄ y oxo.

45

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ y R⁴ se toman juntos para formar un enlace.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

50

7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina.HCl,

55

7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirroló[1,2-a][1,4]benzo-diazepina.HBr,

7-cloro-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

7-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

60

7-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7,9-difluoro-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

65

4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-7-fluoro-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 6-(7-fluoro-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona,
 7-cloro-4-(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,
 5 4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-7-fluoro-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-6-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 10 9-cloro-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepina o 10-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzo-diazepina,
 una forma estereoisomérica del mismo,
 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
 15
 10. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
 20 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica.
 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.
 25 30 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Candida parapsilosis*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp. y *Trichophyton* spp.
 35 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigates*.