

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 900**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012** **E 12717780 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2707370**

54 Título: **Nuevas 5,6-dihidro-4H-pirroló-[1,2-a][1,4]benzodiazepinas y 6H-pirroló[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas sustituidas con derivados heterocíclicos**

30 Prioridad:

05.05.2011 EP 11164960

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

13.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MEERPOEL, LIEVEN;
MAES, LOUIS JULES ROGER MARIE;
DE WIT, KELLY y
AUGUSTYNS, KOEN JAN LUDOVICUS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 542 900 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

Nuevas 5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas sustituidas con derivados heterocíclicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas 5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas, ambas sustituidas con derivados heterocíclicos, activas principalmente frente a dermatofitos y a infecciones fúngicas sistémicas. La invención también se refiere a procesos para la preparación de dichos nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como al uso de dichos compuestos como un medicamento.

Antecedentes de la invención

Dermatofito es una denominación común para un grupo de 3 tipos de hongos que provocan habitualmente enfermedades cutáneas en animales y en seres humanos. Estos géneros anamórficos (hongos asexuales o imperfectos) son: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Existen aproximadamente 40 especies en estos 3 géneros.

Los dermatofitos provocan infecciones en la piel, el cabello y las uñas debido a su capacidad para obtener nutrientes a partir del material queratinizado. Los organismos colonizan los tejidos de queratina y la respuesta del hospedador a los subproductos metabólicos provoca una inflamación. Habitualmente se restringen a la capa cornificada de la epidermis debido a su incapacidad para penetrar el tejido viable de un hospedador inmunocompetente. Sin embargo, ocasionalmente los organismos invaden los tejidos subcutáneos, dando como resultado el desarrollo de un querion. La invasión desencadena una respuesta en el hospedador que varía entre leve y grave. Según se informa, las proteinasas ácidas, la elastasa, las queratinasas y otras proteinasas actúan como factores de virulencia.

Las infecciones fúngicas sistémicas (IFS) son afecciones potencialmente mortales que afectan muy habitualmente a pacientes con una inmunidad reducida resultante 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 han sido implicados en las IFS es grande y sigue creciendo. A pesar de los muchos casos de candidiasis y aspergilosis invasivas, existe una incidencia creciente de infecciones debidas a otros mohos como *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.* y *Zygomycetes*, *Rhizopus* y *Mucor spp.*. Los agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de todas estas infecciones necesitan en gran medida tener por tanto una actividad de muy amplio espectro. En las últimas pocas décadas se han usado en las IFS itraconazol, fluconazol, ketoconazol y anfotericina B intravenosa o liposómica, y todos estos agentes tienen sus limitaciones con respecto al espectro, la seguridad o la facilidad de administración.

Más recientemente se ha investigado e introducido comercialmente una tercera generación de azoles, mejorando las opciones de tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. El voriconazol (Vfend™) y el posaconazol (Noxafil™) muestran una gran mejora en el tratamiento frente a IFS invasivas potencialmente mortales tales como candidiasis, aspergilosis, y en infecciones debidas a especies de *Fusarium* a las dosis clínicas pertinentes. Además, el posaconazol muestra eficacia frente a las infecciones causadas por los recientes *Zygomycetes spp.* Las equinocandinas, tales como anidulafungina, caspofungina y micafungina, que son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-β-glucano en las paredes celulares fúngicas, muestran una elevada eficacia frente a *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, pero ninguna actividad frente a *Cryptococcus*, *Fusarium* o *Zygomycetes spp.* De todos los agentes antimicóticos, los azoles todavía representan una clase única de compuestos que muestran el espectro antifúngico más amplio a través de la inhibición de la 14-α-desmetilasa, una enzima que es esencial para la biosíntesis del ergosterol en los hongos.

La onicomiosis es la enfermedad más común de las uñas y constituye aproximadamente la mitad de las anomalías ungueales. 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 dermatofitos. Los dermatofitos son los hongos más habitualmente responsables de la onicomiosis en los países occidentales templados; mientras que *Candida* y los mohos no dermatofitos están implicados más frecuentemente en los trópicos y los 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 dermatofitos, en particular, los miembros de la generación de mohos *Scytalidium* (también *Neoscytalidium*), *Scopulariopsis* y *Aspergillus*.

Las 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas han sido descritas en J. Chem. Soc. (C), 2732 - 2734 (1971); J. Heterocyclic Chem., 13, 711 - 716 (1976); y en J. Heterocyclic Chem., 16, 241 - 244 (1979). Los compuestos divulgados en estas referencias tienen, todos, una fracción fenilo en la posición 4, y no se informó sobre actividades biológicas en ninguna de estas referencias.

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

El documento WO02/34752 describe 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas sustituidas como una nueva clase de compuestos antifúngicos. Sin embargo, el documento WO02/34752 sólo desvela compuestos con una fracción fenilo en la posición 4.

La tesis doctoral de De Wit K. describe la implementación de una plataforma de evaluación micológica *in vitro* e *in vivo* y la caracterización de la actividad de pirrolobenzodiazepinas antifúngicas (PhD Thesis; University of Antwerp, Bélgica; Faculty of Pharmaceutical, Biomedical y Veterinary Sciences; Department of Biomedical Sciences; 2011; 220 págs.).

Raines et al. (S. Raines, S. Y. Chai y F. P. Palopoli; J. Heterocyclic Chem., 13, 711 - 716 (1976)), describen la síntesis de benzodiazepinas.

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

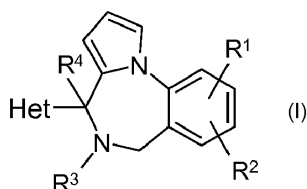
Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la epoxidasa de escualeno.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos con actividad antifúngica para superar o mejorar al menos uno de los inconvenientes de la técnica anterior, o para proporcionar compuestos alternativos útiles.

Sumario de la invención

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

La presente invención concierne a nuevos compuestos de Fórmula (I):



y a formas estereoisómeras de los mismos, en la que

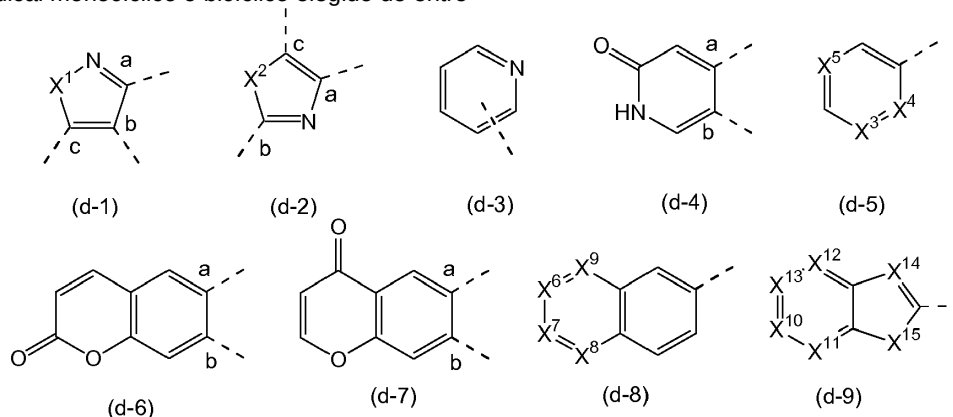
R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

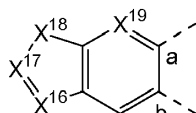
R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

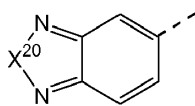
o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;

Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre

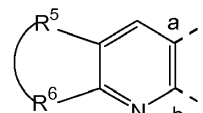




(d-10)



(d-11)



(d-12)

(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;
 (d-4), (d-6), (d-7), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X¹ es O, S o NH;

X² es O o S;

X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X³, X⁴ y X⁵ son N, siendo el otro CH;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que uno o dos de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son N, siendo el otro CH;

X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ es N, siendo el otro CH;

X¹⁴ es CH o N;

X¹⁵ es NH, O o S;

X¹⁶ es CH o N;

X¹⁷ es CH o N;

X¹⁸ es NH, S u O;

X¹⁹ es CH o N;

X²⁰ es NH o S;

R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

-(CH₂)_m-O-(CH₂)_{n-m}- (a),

-(CH₂)_{n-m}-O-(CH₂)_m- (b),

-(CH₂)_s- (c), o

-CH=CH-CH=CH- (d);

en las que el radical bivalente -R⁵-R⁶- puede estar, cuando sea posible, sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ y oxo;

m representa 0, 1 o 2;

n representa 2, 3 o 4;

s representa 3, 4 o 5;

en las que los radicales (d-1) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

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

con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl.

La presente invención también concierne a los métodos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

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

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de infecciones causadas por dermatofitos, de infecciones fúngicas sistémicas y de onicomicosis; en particular, de infecciones causadas por dermatofitos.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida kruselii*; *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 marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

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

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

Una ventaja de los compuestos o de una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su mejorada biodisponibilidad, en sus mejoradas propiedades de estabilidad metabólica, en sus mejoradas propiedades PK, en su reducida inhibición del canal del hERG o en sus reducidas cargas del citocromo P450, en comparación con los compuestos desvelados en la técnica anterior.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes párrafos, se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, salvo que claramente se indique 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

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto lo indique de otro modo.

En cualquier momento en el que se use el término "sustituido" en la presente invención, debe significar, salvo que se indique de otro modo o esté claro a partir del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, del átomo o del radical indicado en la expresión mediante el uso de "sustituido", están sustituidos con una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo, salvo que se indique de otro modo o esté claro a partir del contexto.

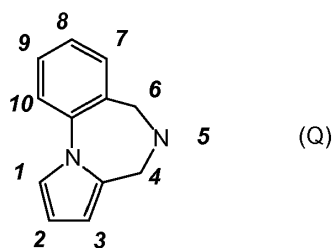
El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo (por ejemplo, en alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfínilo C₁₋₄) se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que varía entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos según se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo mencionado. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por lo 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 *terc*-butilo), y similares.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical con la Fórmula -OR^a en la que R^a es alquilo C₁₋₄. Algunos ejemplos no limitantes de alquilo C₁₋₄ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, mediante el uso de Advanced Chemical Development, Inc., un programa informático de nomenclatura (ACD/Labs Release 12.00 versión del producto 12.01; Build 33104, 27 de mayo de 2009).

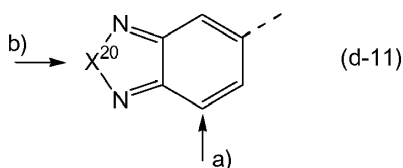
En el caso de formas tautómeras, debe estar claro que la otra forma tautómera no representada también está incluida en el ámbito de la presente invención.

Los átomos del sistema tricíclico se numeran según se muestra en la siguiente fórmula (Q):



Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier sustituyente, cada definición es independiente.

- 5 Siempre que los radicales (d-1) - (d-11) estén sustituidos con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes pueden sustituir a cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o de nitrógeno, incluyendo los grupos NH y CH de la definición de X^1 , X^3 - X^{14} , X^{16} - X^{20} , con la condición de que, sin embargo, los grupos NH y CH en las posiciones α al átomo de carbono de unión no estén sustituidos. Por ejemplo, (d-11)



10 puede estar sustituido en el grupo CH en la posición a), pero también en el grupo NH en la posición b) en este caso, X^{20} representa NH.

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

Anteriormente y en lo sucesivo, se entiende que el término "compuesto(s) de fórmula (I)" incluye las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros de los mismos.

- 20 Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras", anteriormente o en lo sucesivo, se usan de forma intercambiable.

- 25 El término "formas estereoisómeras" según se usó anteriormente, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique de otro modo, la designación química de los compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras. La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I), tanto como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. La definición del "compuesto de fórmula (I)" incluye inherentemente todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) tanto como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

- 30 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 una mezcla racémica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o en la Z en dicho doble enlace. Los sustituyentes de radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula (I) están englobadas en el ámbito de esta invención. Por lo 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.

- 35 La configuración absoluta está especificada de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración de un átomo asimétrico está especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan el plano de la luz polarizada. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente con menos del 20 %, más preferiblemente con menos del 10 %, incluso más preferiblemente con menos del 5 %, en particular, con menos del 2 %, y lo más preferiblemente con menos del 1 %, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas en el ámbito de la presente invención.

Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden hallar uso, por ejemplo, en la preparación o en la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tantos si son farmacéuticamente aceptables como si no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Se entiende que las sales de adición ácida y básica farmacéuticamente aceptables, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo, comprenden las formas salinas de adición ácida y básica no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con dicho ácido apropiado. Algunos ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. Por el contrario, dichas formas salinas pueden ser convertidas, mediante el tratamiento con una base apropiada, en la forma de la base libre.

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

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición con un disolvente que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar, así como las sales de los mismos. Algunos ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de Fórmula (I) preparados como en los procesos descritos a continuación, pueden ser sintetizados en forma de mezclas de enantiómeros, en particular, de mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden ser separadas entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una forma de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica una cromatografía líquida mediante el uso de una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto sería sintetizado mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un compuesto de acuerdo con 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 las mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende por lo tanto inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radioactivo, denominado también compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radioactivos han sido sustituidos por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto según la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos emisores de positrones o de radiación gamma. Para las técnicas de unión con radioligandos, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección que se va a sustituir. Para las técnicas de imagen, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) usados más habitualmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales son producidos en un acelerador y tienen unas semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es factible usarlos en las instalaciones que posean un acelerador para su producción, limitando por lo tanto su uso. De éstos, los más ampliamente usados son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radioactivos, su

producción, aislamiento e incorporación en una molécula, son conocidos por la persona experta

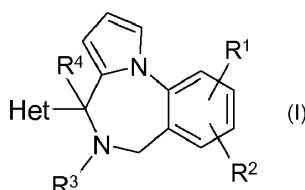
En particular, el átomo radioactivo se elige de entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y un halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se elige de entre el grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno / una," y "el / la" también incluyen los referentes plurales salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo. 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 son bien comprendidos por aquellos de la técnica.

Ahora se establecen las características preferidas de los compuestos de esta invención.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



y a formas estereoisómeras de la misma, en la que

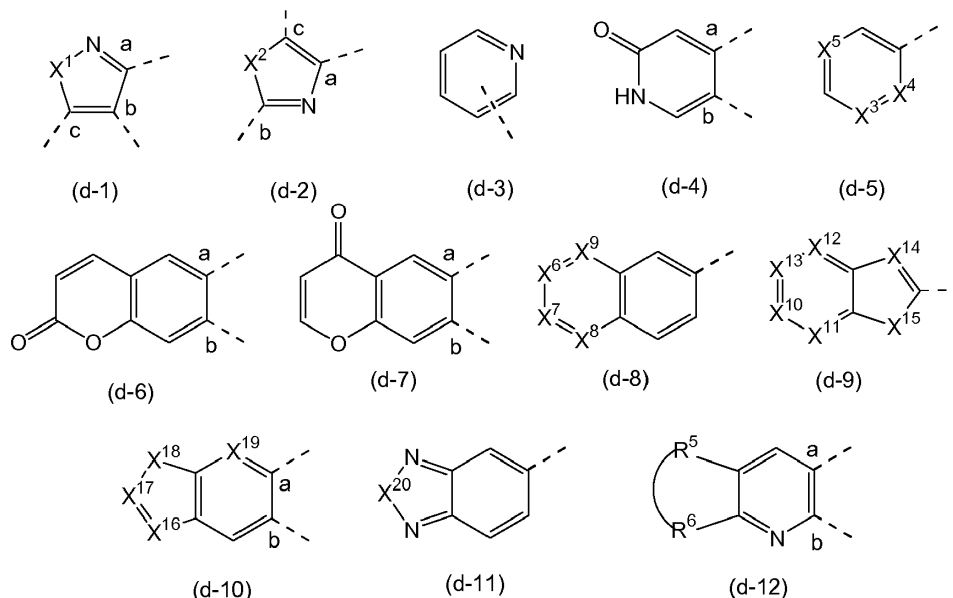
R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

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

Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre



(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;

(d-4), (d-6), (d-7), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X^1 es O, S o NH;

X^2 es O o S;

X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X^3 , X^4 y X^5 son N, siendo el otro CH;

X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X^6 , X^7 , X^8 y X^9 es N, siendo el otro CH;

X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} es N, siendo el otro CH;

X^{14} es CH o N;

X^{15} es O o S;
 X^{16} es CH o N;
 X^{17} es CH o N;
 X^{18} es NH, S u O;

5 X^{19} es CH o N;

X^{20} es NH o S;

R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:

10 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ (a),

$-(CH_2)_{n-m}-O-(CH_2)_m-$ (b), o

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

15 en la que el radical bivalente $-R^5-R^6-$ puede estar, cuando sea posible, sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} y oxo;

m representa 0, 1 o 2;

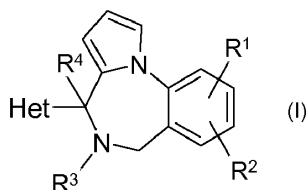
n representa 2, 3 o 4;

s representa 3, 4 o 5;

20 en las que los radicales (d-1) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

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

En una forma de realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



30 y a formas estereoisómeras de la misma, en la que

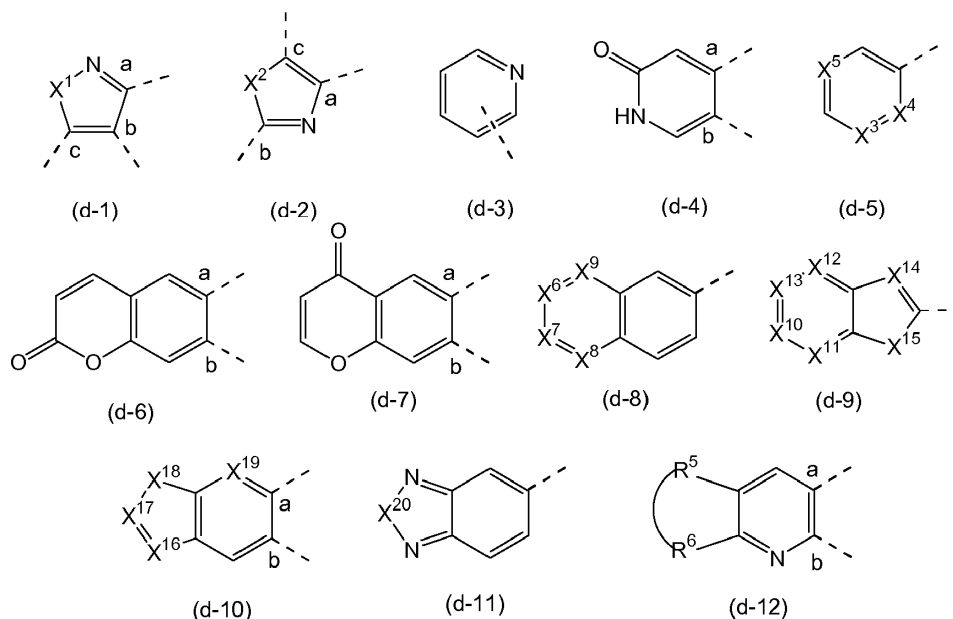
R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

35 o R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un enlace;

Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre



(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;

(d-4), (d-6), (d-7), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X^1 es O, S o NH;

X^2 es O o S;

5 X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X^3 , X^4 y X^5 son N, siendo el otro CH;

X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X^6 , X^7 , X^8 y X^9 es N, siendo el otro CH;

10 X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} es N, siendo el otro CH;

X^{14} es CH o N;

X^{15} es O o S;

X^{16} es CH o N;

X^{17} es CH o N;

15 X^{18} es NH, S u O;

X^{19} es CH o N;

X^{20} es NH o S;

R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:

20 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{n-m}-$ (a),

$-(CH_2)_{n-m}-O-(CH_2)_m$ (b), o

$-(CH_2)_s-$ (c);

25 en la que el radical bivalente $-R^5-R^6-$ puede estar, cuando sea posible, sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alquilo C_{1-4} y oxo;

m representa 0, 1 o 2;

n representa 2, 3 o 4;

30 s representa 3, 4 o 5;

en las que los radicales (d-1) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión; y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables;

35 con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que

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

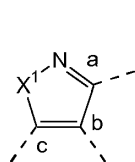
R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

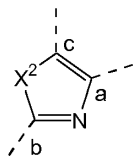
o R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un enlace;

Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre

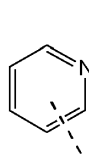
45



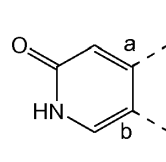
(d-1)



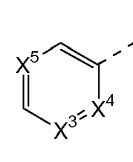
(d-2)



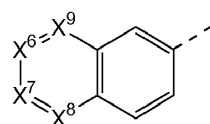
(d-3)



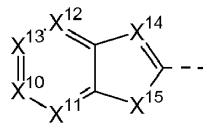
(d-4)



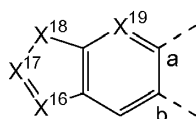
(d-5)



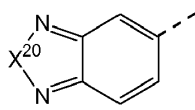
(d-8)



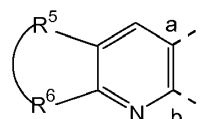
(d-9)



(d-10)



(d-11)



(d-12)

(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;
 (d-4), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X¹ es O o NH;

X² es S;

X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X³, X⁴ y X⁵ son N, siendo el otro CH;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que uno o dos de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son N, siendo el otro CH;

X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ es N, siendo el otro CH;

X¹⁴ es CH o N;

X¹⁵ es O o S;

X¹⁶ es CH o N;

X¹⁷ es CH o N;

X¹⁸ es NH, S u O;

X¹⁹ es CH o N;

X²⁰ es NH o S;

R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

-(CH₂)_s- (c), o

-CH=CH-CH=CH- (d);

s representa 3, 4 o 5;

en las que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

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

con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que

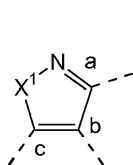
R¹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

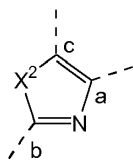
R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;

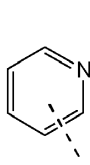
Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre



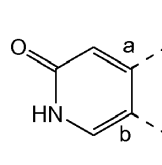
(d-1)



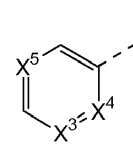
(d-2)



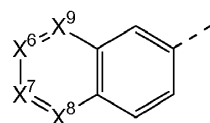
(d-3)



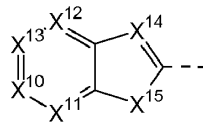
(d-4)



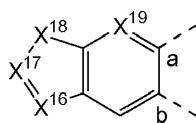
(d-5)



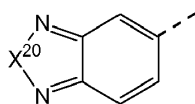
(d-8)



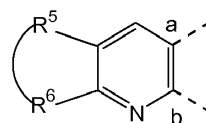
(d-9)



(d-10)



(d-11)



(d-12)

(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;
(d-4), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X¹ es O o NH;

X² es S;

X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X³, X⁴ y X⁵ son N, siendo el otro CH;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es N, siendo el otro CH;

X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ es N, siendo el otro CH;

X¹⁴ es CH o N;

X¹⁵ es O o S;

X¹⁶ es CH o N;

X¹⁷ es CH o N;

X¹⁸ es NH, S u O;

X¹⁹ es CH o N;

X²⁰ es NH o S;

R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

-(CH₂)_s- (c);

s representa 3, 4 o 5;

en las que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que

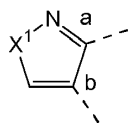
R¹ es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo;

R² es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo;

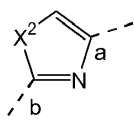
R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;

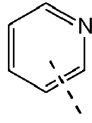
Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre



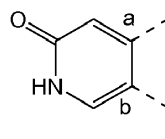
(d-1a)



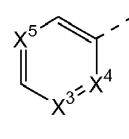
(d-2a)



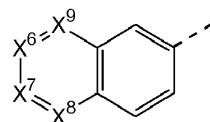
(d-3)



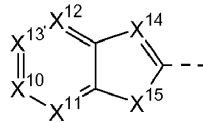
(d-4)



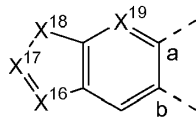
(d-5)



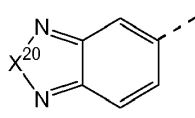
(d-8)



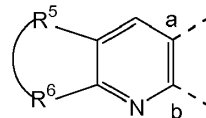
(d-9)



(d-10)



(d-11)



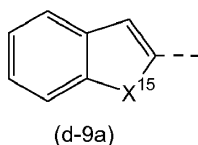
(d-12)

(d-1a), (d-2a), (d-4), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;
 X^1 es O o NH;
 X^2 es S;
 X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X^3 , X^4 y X^5 son N, siendo el otro CH;
 X^6 , X^7 y X^9 son CH;
 X^8 es N;
 X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} es N, siendo el otro CH;
 X^{14} es CH o N;
 X^{15} es O o S;
 X^{16} es CH o N; X^{17} es CH o N;
 X^{18} es NH, S u O;
 X^{19} es CH o N;
 X^{20} es NH o S; R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:
 $-(CH_2)_s-$ (c);

s representa 3;
 en las que los radicales (d-1a) - (d-5) y (d-8) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en metoxi, cloro, flúor, metilcarbonilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluoro; con la condición de que los radicales (d-1a) - (d-5) y (d-8) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;
 y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables;
 con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que
 R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^3 y R^4 son hidrógeno;
 o R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un enlace;
 Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11);
 (d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;
 (d-10) está unido al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;
 X^1 es O o NH;
 X^2 es S;
 X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X^3 , X^4 y X^5 son N, siendo el otro CH;
 X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X^6 , X^7 , X^8 y X^9 es N, siendo el otro CH;
 X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} es N, siendo el otro CH;
 X^{14} es CH o N;
 X^{15} es O o S;
 X^{16} es CH o N;
 X^{17} es CH o N;
 X^{18} es NH, S u O;
 X^{19} es CH o N;
 X^{20} es NH o S;
 en las que los radicales (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;
 y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables;
 con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que
 R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;
 R^3 y R^4 son hidrógeno;
 o R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un enlace;
 Het es



X^{15} es O o S; en particular O;

en la que el radical (d-9a) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que el radical (d-9a) no esté sustituido en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

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

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que

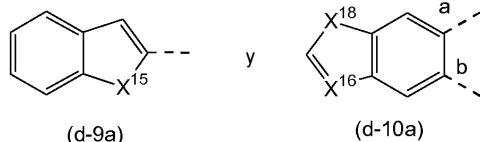
R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

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

Het se elige de entre



(d-10a) está unido al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X^{15} es O o S; en particular O;

X^{16} es CH o N; en particular CH;

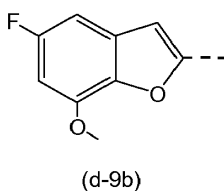
X^{18} es NH, S u O; en particular S u O; más en particular O;

en las que los radicales (d-9a) y (d-10a) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-9a) y (d-10a)

no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

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

En una forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que Het es



En una forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que Het es quinolinilo.

En una forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un enlace; y Het es quinolinilo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R^3 y R^4 son hidrógeno.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un enlace.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que los radicales (d-1) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes halo;

en particular alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización,

en las que los radicales (d-1) - (d-2) y (d-4) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

en los que el radical (d-3) está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfino C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización,

en las que Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre el grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, quinolinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, isoxazolilo, tiazolilo, indolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 1H-1,2,3-benzotriazolilo, 2H-1,2,3-benzotriazolilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-ilo, 1,2-dihidro-2-oxo-piridinilo y bencimidazolilo;

en particular, en las que Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre el grupo que consiste en piridinilo, benzofuranilo y benzo[b]tiofenilo;

más en particular, en las que Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre el grupo que consiste en benzofuranilo y benzo[b]tiofenilo;

en las que dichos radicales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

con la condición de que dichos radicales no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización,

en las que Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre el grupo que consiste en piridinilo, benzofuranilo y benzo[b]tiofenilo;

en las que benzofuranilo y benzo[b]tiofenilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

en las que piridinilo está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo;

con la condición de que dichos radicales no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización,

en las que Het siendo piridinilo está sustituido con uno o más sustituyentes definidos en la otra forma de realización; con la condición de que el piridinilo no esté sustituido en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que al menos uno de R¹ y R² es distinto a hidrógeno.

En una forma de realización en particular, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R² es hidrógeno, cloro o flúor.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R¹ o R² está en la posición 7 y es distinto a hidrógeno.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R¹ está en la posición 7 y es cloro o flúor; en particular R¹ está en la posición 7 y es cloro.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R¹ está en la posición 7 y es cloro, fluoro o metilo; en particular R¹ está en la posición 7 y es cloro o flúor; más en

particular R^1 está en la posición 7 y es cloro; y R^2 está en cualquier otra posición y es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo; en particular cloro, fluoro o metilo; más en particular cloro o flúor; incluso más en particular cloro.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R^2 está en la posición 7 y es cloro, fluoro o metilo.

10 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R^2 está en la posición 7 y es cloro, fluoro o metilo; y R^1 está en cualquier otra posición y es hidrógeno, cloro o flúor; en particular cloro o flúor; más en particular cloro.

15 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que R^1 es halo.

20 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que R^2 es hidrógeno.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que R^1 es halo y R^2 es hidrógeno.

25 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-3), (d-9) y (d-10); en particular Het se elige de entre (d-9) y (d-10); más en particular Het es (d-9); en las que dichos radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

30 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-3), (d-9) y (d-10); en las que los radicales (d-3), (d-9) y (d-10) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfínilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-3), (d-9) y (d-10) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

35 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-9) y (d-10); en las que los radicales (d-9) y (d-10) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfínilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-9) y (d-10) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

40 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11); en las que los radicales (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11) pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

45 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-6), (d-7), (d-8), (d-9), (d-10), (d-11) y (d-12); en particular Het se elige de entre (d-6), (d-7), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11); en las que dichos radicales heterocíclicos bicíclicos pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

50 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-1), (d-2), (d-3), (d-4) y (d-5); en particular Het se elige de entre (d-3) y (d-5); más en particular Het es (d-3); en las que dichos radicales heterocíclicos monocíclicos pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

55 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre (d-1) y (d-2); en particular Het es (d-1); en las que dichos radicales heterocíclicos monocíclicos pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

60 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-2); en las que (d-2) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

65 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-2); en las que (d-2) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-5); en las que (d-5) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-4); en las que (d-4) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

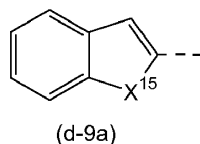
10 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-8); en las que (d-8) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

15 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-10); en las que (d-10) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

20 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-11); en las que (d-11) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

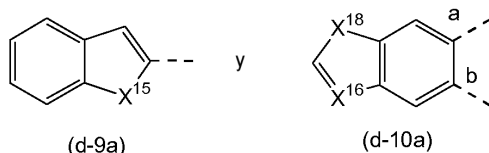
En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-12).

25 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es



30 en la que X^{15} es O o S; en particular O;
en la que (d-9a) puede estar sustituido según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het se elige de entre



35 (d-10a) está unido al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;
en las que X^{15} es O o S; en particular O;
en las que X^{16} es CH o N; en particular CH;
40 en las que X^{18} es NH, S u O; en particular S u O; más en particular O;
en las que los radicales (d-9a) y (d-10a) pueden estar sustituidos según se define en cualquiera de las otras formas de realización.

45 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que

R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:

50 $-(CH_2)_s-$ (c), o

$-CH=CH-CH=CH-$ (d).

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que
55 R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:

-CH=CH-CH=CH- (d).

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización en las que Het es (d-12),

5 y R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

-CH=CH-CH=CH- (d).

En una siguiente forma de realización, el compuesto de Fórmula (I) se elige de entre el grupo que consiste en:

- 10 7-cloro-5,6-dihidro-4-(6-metil-2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
4-(2-benzofuranil)-7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(4-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(4-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HBr,
15 10-cloro-5,6-dihidro-4-(4-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HBr,
9-cloro-5,6-dihidro-4-(4-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HBr,
8-cloro-5,6-dihidro-4-(4-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HBr,
7-cloro-5,6-dihidro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
5,6-dihidro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
20 4-(2-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
4-benzo[b]tien-2-il-7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
4-benzo[b]tien-2-il-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
7-cloro-4-(6-etil-3-piridinil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
4-(2-benzofuranil)-5,6-dihidro-7-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
25 4-(2-benzotiazolil)-7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
4-benzo[b]tien-2-il-5,6-dihidro-7-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
5,6-dihidro-7-metil-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-4-(5-etil-2-piridinil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
30 7-cloro-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
4-(5-cloro-2-benzofuranil)-5,6-dihidro-7-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(6-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
5,6-dihidro-4-(6-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
35 5,6-dihidro-7-metil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(2-metil-5-pirimidinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HBr,
4-benzo[b]tien-2-il-10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
7,9-dicloro-5,6-dihidro-4-(6-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
40 9-cloro-5,6-dihidro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
4-benzo[b]tien-2-il-5,6-dihidro- 10-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
9-cloro-5,6-dihidro-4-(4-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7,9-dicloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
4-benzo[b]tien-2-il-7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
45 7-cloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,
4-(2-benzofuranil)-5,6-dihidro-10-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
7,9-dicloro-5,6-dihidro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
9-cloro-5,6-dihidro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
50 4-(2-benzofuranil)-7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl
4-benzo[b]tien-2-il-7-cloro-5,6-dihidro-10-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7,9-dicloro-5,6-dihidro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(4-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-10-metil-4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
55 7-fluoro-5,6-dihidro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7,9-dicloro-5,6-dihidro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
9-cloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(2-metil-6-benzoxazolil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
7-cloro-4-(6-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
60 7-cloro-4-(3-clorobenzo[b]tien-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
4-(2-benzofuranil)-10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-5,6-dihidro-4-(7-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,
7-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
4-(2-benzofuranil)-7-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
65 8,10-dicloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7,10-dicloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 7-cloro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 5 4-(2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-metil-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(5-cloro-2-benzofuranil)-7-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzofuranil)-7-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 10 4-benzo[b]tien-2-il-7-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,8-dicloro-4-(6-etil-3-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzotiazolil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzotiazolil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina · HCl
 7-metil-4-(2-metil-5-pirimidinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 15 7-cloro-4-(2-metil-4-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(6-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-metil-5-pirimidinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5-cloro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 20 4-(6-benzofuranil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-metil-4-(6-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-9-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(6-benzofuranil)-7,10-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 25 9-cloro-4-(5-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzofuranil)-9-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzofuranil)-10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(5-etil-2-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 30 7-cloro-4-(5-etil-2-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-metil-4-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-metil-4-(2-metil-4-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(6-benzotiazolil)-7-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 35 7-metil-4-(7-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(6-benzotiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(7-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(7-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-7-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 40 4-(6-benzotiazolil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-etil-4-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(1-metil-1H-indol-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 45 7-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(5-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(6-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(3-etil-5-isoxazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-10-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 50 9-cloro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(2-etil-4-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6-etil-3-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-7,9-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 55 7,9-dicloro-4-(6-etil-3-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzofuranil)-10-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2-benzofuranil)-7,9-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 60 7,9-dicloro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 9-cloro-4-(4-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-metil-4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 10-cloro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 65 9-cloro-4-(5-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(6-benzotiazolil)-9-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,

- 4-(6-benzotiazolil)-10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(4-metil-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(4-etil-2-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(4-etil-2-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 5 7-cloro-4-(5-etil-2-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-2-il-7-cloro-10-metil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(5-etil-2-tiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-fluoro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 10 4-(6-benzotiazolil)-7,9-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5,7-difluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(7-fluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 15 7,9-dicloro-4-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 9-cloro-4-(5-fluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(5,7-difluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(2-metil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 7-cloro-4-(7-cloro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 20 7-cloro-4-(7-fluoro-2-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-metil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-metil-5-benzotiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7,9-dicloro-4-(7-fluorobenzo[b]tien-2-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 25 7,9-dicloro-4-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 4-(5-benzofuranil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(1,2,3-benzotiadiazol-5-il)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-metil-5-benzotiazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 30 7-cloro-4-(5,6-dicloro-3-piridinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-5-il-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepin-4-il)-1-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona,
 7-fluoro-4-(2-metil-6-quinolinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(2-metil-6-quinolinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 35 4-(5,6-dicloro-3-piridinil)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(5,6-dicloro-3-piridinil)-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6-cloro-3-piridinil)-9-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-[6-(1,1-difluoroetil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 1-[5-(7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepin-4-il)-2-piridinil]-etanona,
 40 4-[6-(1,1-difluoroetil)-3-piridinil]-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-[6-(1,1-difluoroetil)-3-piridinil]-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 4-(5-clorofuro[2,3-b]piridin-2-il)-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 7,9-difluoro-4-(2-metil-6-quinolinil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 45 7,9-dicloro-4-[6-(1,1-difluoroetil)-3-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 1-[5-(7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepin-4-il)-2-piridinil]-etanona,
 4-benzo[b]tien-5-il-10-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-[6-(1,1-difluoroetil)-3-piridinil]-9-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-5-il-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 50 4-benzo[b]tien-5-il-9-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-benzo[b]tien-5-il-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 1-[5-(7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepin-4-il)-2-piridinil]-etanona,
 4-benzo[b]tien-6-il-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-furo[2,3-b]piridin-5-il-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 55 7-cloro-4-(2-metil-6-benzoxazolil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(5-benzotiazolil)-7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(6-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(5-cloro-7-metilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 60 4-(5-benzotiazolil)-7-fluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(3-cloro-5-benzofuranil)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 4-(5-benzotiazolil)-7,9-difluoro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-fluoro-4-[2-(trifluorometil)-5-benzotiazolil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 7-cloro-4-[2-(trifluorometil)-5-benzotiazolil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiacepina,
 65 9-cloro-4-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,
 7-cloro-4-(3-clorobenzo[b]tien-5-il)-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiacepina,

- 7-cloro-4-(3-cloro-6-benzofuranil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(3-cloro-5-benzofuranil)-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(3-cloro-5-benzofuranil)-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(10-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-1-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona,
 5 7-cloro-4-(2-cloro-5-benzofuranil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(3-clorobenzo[b]tien-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 10-cloro-4-(3-clorobenzo[b]tien-5-il)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(3-quinolinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(3-quinolinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 10 9-cloro-4-(4-piridinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(1H-bencimidazol-6-il)-9-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 4-(1H-bencimidazol-6-il)-7-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 9-cloro-4-(3-quinolinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(6-quinoxalinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 15 7-cloro-5,6-dihidro-4-(6-quinoxalinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
 9-cloro-4-(3-clorobenzo[b]tien-5-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,
 10-cloro-5,6-dihidro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,
 7-cloro-5,6-dihidro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 5,6-dihidro-4-(7-metoxi-2-benzofuranil)-7-metil-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 20 5,6-dihidro-4-(7-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
 5,6-dihidro-7-metil-4-(7-metil-2-benzofuranil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 7-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 7,10-dicloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 8,10-dicloro-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl,
 25 4-(2-benzofuranil)-9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
 4-benzo[b]tien-2-il-9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina · HCl,
 7-cloro-4-(3-piridinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 7-cloro-4-(2-quinolinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina, y
 7-cloro-4-(4-piridinil)-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
 30 incluyendo las formas estereoisómeras de los mismos,
 y las bases libres, las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

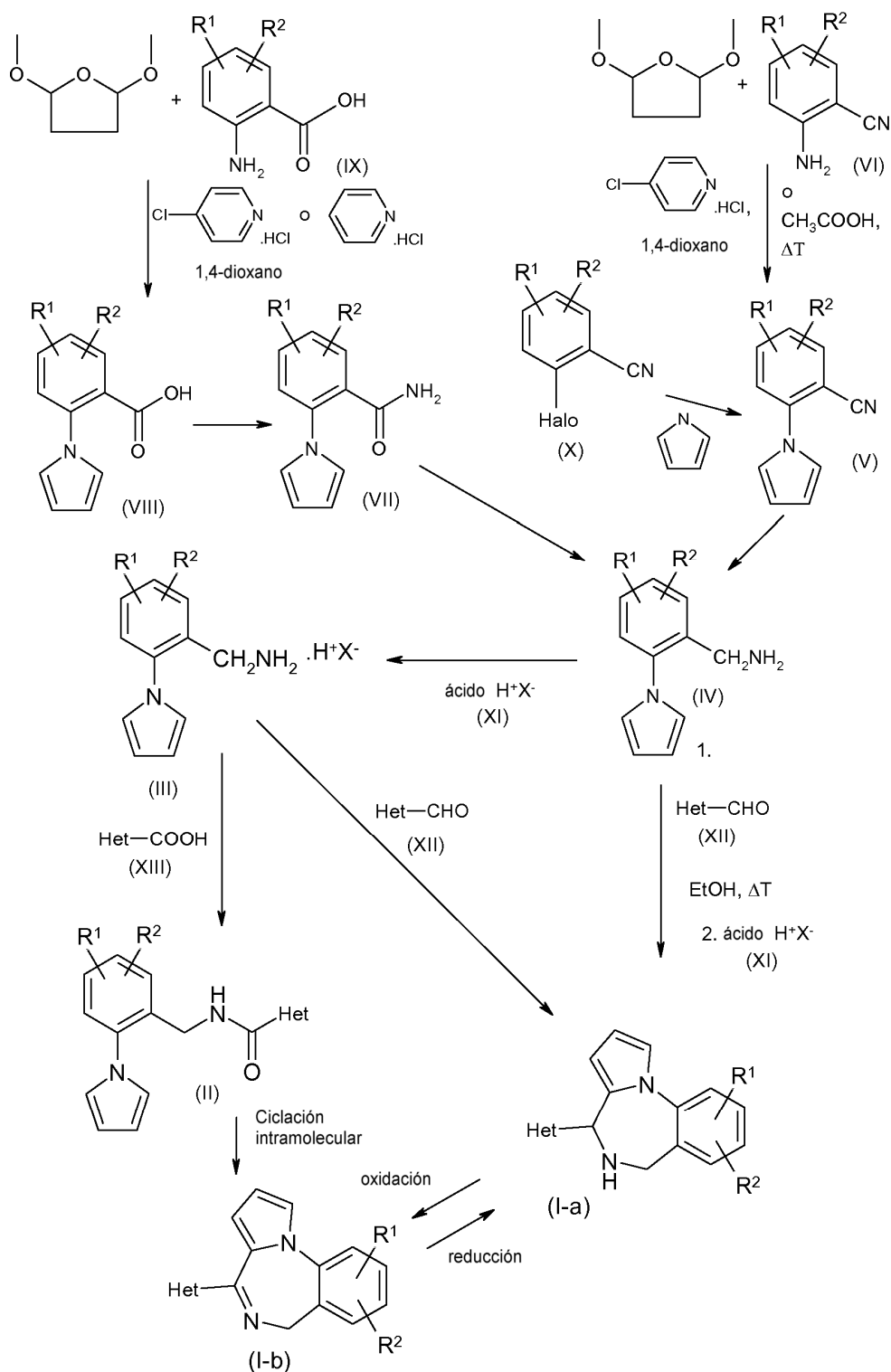
La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y de subgrupos de los mismos.

- 35 Los compuestos de Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden ser preparados mediante una sucesión de etapas según se describe a continuación. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o que se preparan mediante los procedimientos habituales obvios para los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante el uso de procesos
 40 sintéticos estándar usados habitualmente por los expertos en la materia de la química orgánica.

La persona experta en la materia se dará cuenta de que para algunas reacciones es necesaria la aplicación de unas condiciones anhidras y/o debe usarse una atmósfera protectora inerte, tal como, por ejemplo, de N₂ o de argón.

- 45 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:

Esquema 1



- 5 Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^3 y R^4 forman conjuntamente un enlace adicional, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b), pueden ser preparados a partir de los compuestos representados por la fórmula (I-a), siguiendo unas reacciones de oxidación de amina a imina conocidas en la técnica. Estas reacciones de oxidación pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un oxidante tal como, por ejemplo, tetraacetato de plomo o dióxido de manganeso, en un disolvente inerte a la reacción tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano (DCM) o triclorometano. La velocidad de reacción puede mejorarse mediante la agitación, y opcionalmente el calentamiento, de la mezcla de reacción.
- 10

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse mediante una ciclación intramolecular de un intermedio de fórmula (II). En presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, POCl_3 , la amida del intermedio de fórmula (II) puede funcionar como un electrófilo de C, produciendo el cierre del anillo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM (CH_2Cl_2). La agitación y el calentamiento pueden mejorar la velocidad de la reacción.

Un compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (IV) mediante su conversión en una sal (III) mediante la 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 la temperatura de reflujo.

Alternativamente, el 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) a un compuesto de fórmula (I-a).

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-a) puede ser obtenido mediante la reducción de un compuesto de fórmula (I-b) mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Algunos de los compuestos de fórmula (I-b) pueden ser convertidos en otros compuestos de fórmula (I-b). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I-b) en los que Het se elige de entre (d-1) - (d-11) y en los que Het está sustituido con alquilsulfonilo C_{1-4} , pueden ser preparados mediante una oxidación del grupo azufre de un compuesto de fórmula (I-b) en la que Het se elige de entre (d-1) - (d-11) y en la que Het está sustituido con alquiltio C_{1-4} . Normalmente, esta reacción puede realizarse en presencia de un agente oxidante tal como oxona y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF.

Un intermedio de fórmula (II) puede ser preparado mediante una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (III) y (XIII). Dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de agentes de acoplamiento tales como, típicamente, 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT) y monoclóhidrato de N-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina (Et_3N) y en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM. Alternativamente, también puede usarse un derivado de un cloruro de ácido de (XIII) o un derivado de éster reactivo de (XIII) en este tipo de reacción para la preparación de un intermedio de fórmula (II).

Un intermedio de fórmula (XIII) o su cloruro de ácido o su derivado éster, puede ser preparado fácilmente por los expertos en la materia.

Los intermedios de fórmula (III) y (IV) se preparan mediante la reducción de un derivado 1-(2-ciano-fenil)pirrol de fórmula (V). Pueden usarse diversos procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia para la reducción de la función nitrilo tales 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[®]) al 70 % p/p en tolueno, a la TA;
 - ii. NaOH al 10 %, a la 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 / solución de tiofeno / (MeOH / NH_3)

También pueden usarse incluso otros métodos bien conocidos para la reducción de la función nitrilo.

Un intermedio de fórmula (V) está disponible a su vez comercialmente o como alternativa puede ser fácilmente preparado mediante, por ejemplo, el tratamiento de un derivado 2-aminobenzonitrilo de fórmula (VI) con tetrahydro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano o tetrahydrofurano (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 la temperatura de reflujo. Alternativamente, un intermedio de fórmula (V) también puede ser preparado a partir de un intermedio de fórmula (X). Normalmente, un intermedio de fórmula (X) en el 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, típicamente, N,N-dimetilformamida (DMF).

Alternativamente, un intermedio de fórmula (IV) puede ser preparado mediante el tratamiento de un intermedio de fórmula (VII) con borano-sulfuro de dimetilo (1:1) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. La reacción

puede llevarse a cabo típicamente en presencia de un ácido tal como HCl. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción puede ser basificada con una base adecuada tal como NaOH. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo.

5 Un intermedio de fórmula (VII) puede ser preparado a partir de un intermedio de fórmula (VIII). Un intermedio de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar 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 puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado como DMF. La agitación de la mezcla de reacción puede mejorar la velocidad de reacción.

10 Un intermedio de fórmula (VIII) puede ser preparado fácilmente mediante el tratamiento de un 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 la temperatura de reflujo. Alternativamente, también puede usarse un derivado reactivo del éster de (IX) en este tipo de reacción para la preparación de un intermedio de fórmula (VIII).

15 Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la materia. La síntesis de algunos de los materiales de partida se ejemplifica en la parte experimental.

20 En todas estas preparaciones, los productos de la reacción pueden ser aislados del medio de reacción, y si fuera necesario, purificados adicionalmente de acuerdo con las metodologías conocidas generalmente en la materia tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, los estereoisómeros pueden ser aislados cromatográficamente mediante el uso de una fase estacionaria quiral tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (carbamato de 3,5 dimetilfenil amilosa) o Chiralpak® AS, ambas adquiridas en Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón.

25 Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y de los intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas mediante el uso de fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoisómeras puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se lleve a cabo estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante métodos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quiralmente puros. Las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula (I) están obviamente destinadas a ser incluidas en el ámbito de la invención.

30 Las formas quiralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quiralmente puras de los intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmente puros de Fórmula (I). También, las mezclas enantioméricas de los intermedios son útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) con la correspondiente configuración.

35 Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a hifomicetos dematiáceos, patógenos dimórficos, dermatofitos, zigomicetos, hifomicetos hialinos, levaduras y organismos levaduriformes.

40 Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a patógenos dimórficos, levaduras y organismos levaduriformes.

45 Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a mohos.

50 Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad 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*; *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 oxisporum*, *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 marneffei*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *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*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *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*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*; en particular *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *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*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*. Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; más en particular *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Trichophyton* spp.; *Sporothrix schenckii*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Aspergillus* spp.; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a hongos tales como *Candida parapsilosis*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., y *Trichophyton* spp.

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

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumagatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporum 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*. Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp..

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *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*, *Scedosporium prolificans*; más en particular *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*.

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

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *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.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *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.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*; en particular *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *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.

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

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183; en particular *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Microsporium canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a diversos hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas, así como patógenos fúngicos subcutáneos y sistémicos.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Aspergillus* spp.; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp.; *Candida parapsilosis*; y *Cryptococcus neoformans*; en particular *Aspergillus* spp.; *Microsporium* spp.; y *Trichophyton* spp..

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como

Aspergillus spp.; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Trichophyton* spp. y *Microsporum* spp..

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Aspergillus fumigatus*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; en particular *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a los 3 géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*; en particular frente a *Trichophyton* y *Microsporum*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a dermatofitos y *Aspergillus* spp.; en particular dermatofitos y *Aspergillus fumigatus*, más en particular *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*; incluso más en particular *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus* spp.; en particular *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

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

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a dermatofitos.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Aspergillus fumigatus*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Microsporum canis*, en particular *Microsporum canis* B68128.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a *Trichophyton rubrum*, en particular *Trichophyton rubrum* B68183.

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

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

En vista de la utilidad del compuesto de Fórmula (I), se proporciona un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para la prevención en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de padecer, una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan para su uso como una medicina. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de infecciones fúngicas. Además, los compuestos de Fórmula (I) se proporcionan para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas

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

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular, de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular, de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de infecciones fúngicas; en particular, de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular, de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras de los mismos y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención, en particular en el tratamiento, de infecciones fúngicas; en particular, de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos elegidos de entre un grupo que consiste en los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras de los mismos y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección fúngica, en particular de una infección fúngica causada por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras de los mismos y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección fúngica, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* 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 marneffe*; y *Blastoschizomyces*;

en particular, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* 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 marneffe*; y *Blastoschizomyces*; incluso más en particular, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección fúngica, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* 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 marneffe*; *Blastoschizomyces*; en particular, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Aspergillus* spp.; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.; y *Scedosporium* spp.;

más en particular, en los que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

Los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición y los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o de afecciones elegidas de entre el grupo que consiste en infecciones causadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomiosis.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de

enfermedades o de afecciones tales como, por ejemplo, causadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas u onicomicosis.

5 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para la elaboración de un medicamento.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica y a los solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

15 Los compuestos de la presente invención puede ser administrados a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular de infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

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

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

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

35 Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentadas a continuación. Una cantidad diaria terapéutica eficaz podría ser desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular, desde 0,01 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal, más en particular, 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 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 de acuerdo con la presente invención, también denominado aquí principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del caso, por ejemplo, según el compuesto en particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o la enfermedad en particular que se va a tratar.

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

50 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo en forma de una composición farmacéutica.

55 La presente invención también proporciona composiciones para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El portador o el diluyente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

60 Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas, pueden ser administrados solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosis 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 de cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica individual. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse juntos al paciente en una única composición de dosis oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en

formulaciones de dosificación oral individuales.

En vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los compuestos en cuestión pueden formularse en varias formas farmacéuticas con el propósito de su administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos según la Fórmula (I), una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas con el propósito de su administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de una sal de adición, como principio activo, en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitarias adecuadas, en particular, para su administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una 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 soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso de se emplearán obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en una gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende una solución salina, una solución glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende una solución salina, una solución glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada. Las soluciones inyectables que contienen los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse en un aceite para una acción prolongada. Los 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 sintéticos de glicerol 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 suspensores y similares apropiados. También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con los aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen ningún efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración sobre la piel y/o pueden ser de ayuda en la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, en forma de una formulación tópica, en forma de un ungüento. Las sales de adición ácidas o básicas de los compuestos de Fórmula (I), debido a su aumentada solubilidad en agua con respecto a la correspondiente forma de base o de ácido, son más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

Las composiciones transungueales están en forma de una solución, y el portador comprende adicionalmente un agente potenciador de la penetración para favorecer la penetración del antifúngico en, y a través de, la capa ungueal queratinizada de la uña. El medio disolvente comprende agua mezclada con un cosolvente tal como un alcohol con entre 2 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, etanol.

Con objeto de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas hidroxialquil sustituidas, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También, los cosolventes tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

La proporción entre el principio activo y la ciclodextrina puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse unas proporciones de desde 1 / 100 hasta 100 / 1. Las proporciones interesantes entre el principio activo y la ciclodextrina varían desde aproximadamente 1 / 10 hasta 10 / 1. Las proporciones más interesantes entre el principio activo y la ciclodextrina varían desde aproximadamente 1 / 5 hasta 5 / 1.

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, e incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Para las composiciones parenterales, también pueden incluirse otros ingredientes que ayuden en la solubilidad, por

ejemplo, por ejemplo, ciclodextrinas. Las ciclodextrinas apropiadas son α , β , γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas, en las que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD metilada aleatoriamente; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo C_{1-6} , particularmente acetilo. Especialmente notables como complejantes y/o solubilizantes son las β -CD, las β -CD metiladas aleatoriamente, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximatoxi) propil- β -CD, y en particular, 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

El término éter mixto representa los derivados de las ciclodextrinas en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar media (M. S.) se usa como una medida del número medio de moles de unidades de alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución media (D. S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores de la M. S. y del D. S. pueden ser determinados mediante varias técnicas analíticas tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), la espectrometría de masas (EM) y la espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada, pueden obtenerse unos valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, medidos mediante una espectrometría de masas, la M. S. varía desde 0,125 hasta 10, y el D. S. varía desde 0,125 hasta 3.

Otras composiciones adecuadas para su administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más polímeros apropiados farmacéuticamente aceptables solubles en agua.

El término "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (por oposición 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 en la totalidad del otro componente o componentes (en el caso de que haya incluidos agentes de formulación adicionales farmacéuticamente aceptables, 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 en su totalidad, o consiste en una fase según se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son unos sistemas físicos preferidos porque los componentes de la misma están habitualmente fácilmente biodisponibles para los organismos en los que son administrados. Esta ventaja puede ser explicada probablemente por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los fluidos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía necesaria para la disolución de los componentes a partir de una solución sólida es menor que 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 en su totalidad que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química y físicamente uniformes en su totalidad, o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema con dominios o pequeñas regiones en los que están dispersados el compuesto de Fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o el polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, más o menos uniformemente en otra fase que comprende el polímero soluble en agua, o el compuesto de Fórmula (I), o una solución sólida que comprende el compuesto de Fórmula (I) y el polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, con un tamaño pequeño y distribuidas uniforme y aleatoriamente en la totalidad de la dispersión sólida.

Adicionalmente puede ser conveniente formular los presentes compuestos antifúngicos en forma de nanopartículas que tienen un modificador superficial adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz de menos de 1.000 nm. Se cree que los modificadores superficiales útiles incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del agente antifúngico pero no se unen químicamente al agente antifúngico.

Los modificadores superficiales adecuados pueden elegirse preferiblemente de entre los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Algunos modificadores superficiales preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra forma interesante más de formular los presentes compuestos implica una composición farmacéutica en la que los presentes antifúngicos están incorporados en polímeros hidrófilos, y la aplicación de esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas pequeñas microesferas, produciendo así una composición que puede ser elaborada convenientemente y que es adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas para su administración oral.

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

Los materiales adecuados para su uso como núcleos en las microesferas son variados, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan unas dimensiones y firmeza apropiadas. Algunos ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis.

Una forma de dosificación unitaria, según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones del presente documento, se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, sobres con polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son potentes compuestos administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su administración oral son especialmente ventajosas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

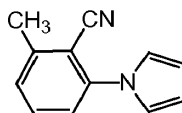
En lo sucesivo, el término "DCM" significa diclorometano; "LCMS" significa cromatografía líquida / espectrometría de masas; "Et₃N" significa trietilamina; "PE" significa éter de petróleo; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución; "T. A." significa 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 tetrahidrofurano; "HOAc" significa ácido acético; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-ilo, "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol; "Me₂S" significa sulfuro de dimetilo; y "EDCI" significa monoclóhidrato de *N*-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina.

La persona experta en la materia se dará cuenta de que para algunas de las reacciones de los ejemplos es necesaria la aplicación de unas condiciones anhidras y/o debe usarse una atmósfera protectora inerte, tal como, por ejemplo, de N₂ o de argón.

A. Preparación de los intermedios

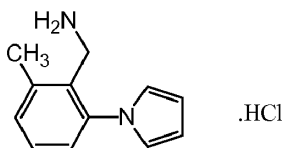
Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1



Una solución de 2-amino-6-metilbenzonitrilo (25,0 g, 0,189 mol) y tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (25,0 g, 0,189 mol) en HOAc (200 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la reacción, el disolvente se evaporó y el producto se secó a vacío y se usó directamente como tal en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 33,0 g del intermedio 1.

b) Preparación del intermedio 2

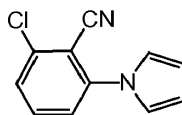


Una solución del intermedio 1 (33,0 g, aproximadamente 0,181 mol) y borano-sulfuro de dimetilo (1:1) (20 ml de una solución 10 N de BH₃ en Me₂S, 0,20 mol) en THF (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Posteriormente se añadió HCl (6 N; 50 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante 30 min. La solución se enfrió hasta

0 °C (baño de agua helada) y se añadió NaOH (sólido; c. s.) hasta un pH > 10. La mezcla se extrajo con DCM (3 x) y la capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con HCl / dioxano (c. s.) para obtener 27 g del intermedio 2 (67,5 % de rendimiento; · HCl).

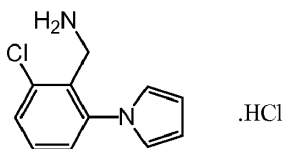
5 Ejemplo A2

a) Preparación del intermedio 3



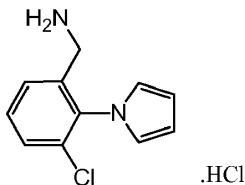
Una mezcla de 2-amino-6-clorobenzonitrilo (17,72 g, 0,116 mol) y tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (0,116 mol) en HOAc (100 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: DCM). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH. Rendimiento: 18,83 g del intermedio 3 (80 % de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 4



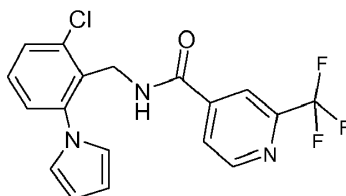
Se añadió borano-sufuro de dimetilo (1:1) (2,5 ml de una solución 10 N de BH₃ en Me₂S, 0,0247 mol) a la T. A. bajo una atmósfera de N₂ a una solución del intermedio 3 (5,0 g, 0,0247 mol) en THF (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Después de enfriar hasta la T. A., se añadió gota a gota HCl (6 N; 15 ml). Posteriormente la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La solución se enfrió hasta 0 °C y después se añadió NaOH (6 N; c. s.). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3) y la capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó para producir un aceite. Se añadieron HCl / dioxano (5 ml) y THF (20 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó. Rendimiento: 5,14 g del intermedio 4 (86 % de rendimiento; · HCl).

El intermedio 6

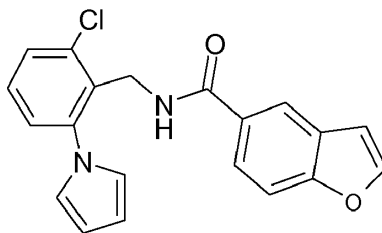


se preparó mediante un protocolo análogo al descrito para la síntesis de intermedio 4.

c) Preparación del intermedio 5



Se disolvió ácido 2-(trifluorometil)-4-piridinacarboxílico (0,28 g, 1,45 mmol) en DCM (20 ml), se añadieron Et₃N (1,5 ml, 9,2 mmol), HOBT (0,20 g, 1,45 mmol), EDCI (0,28 g, 1,45 mmol) y el intermedio 4 (0,32 g, 1,32 mmol) a la solución. La m. r. se agitó durante una noche a la T. A. Se añadió agua (c. s.) y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante una HPLC preparativa (columna Synergy de 150 x 30 mm; fase móvil: 55 % - 85 % de CH₃CN (0,1 % de TFA) / H₂O (0,1 % de TFA); caudal de 25 ml/min; 19 min). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo el intermedio 5 (38 % de rendimiento).

Ejemplo A3Preparación del intermedio 7

5

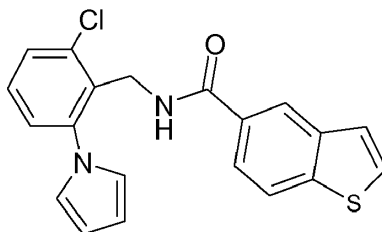
Se disolvió ácido 5-benzofurancarboxílico (0,285 g, 1,76 mmol) en DCM (20 ml), se añadieron Et₃N (1,3 ml, 8,8 mmol), HOBT (0,237 g, 1,76 mmol), EDCI (0,337 g, 1,76 mmol) y el intermedio 4 (0,427 g, 1,76 mmol) a la solución. La m. r. se agitó durante una noche a la T. A. Posteriormente, la mezcla se concentró y se añadió agua (c. s.). La mezcla acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante una HPLC (columna YMC de 150 x 25 mm; fase móvil: 52 % - 72 % de CH₃CN (0,1 % de TFA) / H₂O (0,1 % de TFA); caudal de 20 ml/min; 20 min). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 0,190 g del intermedio 7 (32 % de rendimiento).

10

15

Ejemplo A4Preparación del intermedio 8

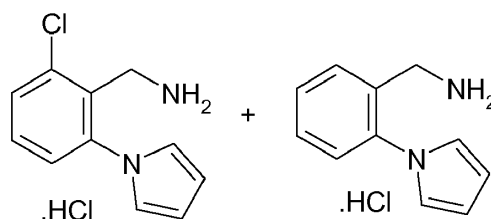
20



Una mezcla de ácido 1-benzotiofen-5-carboxílico (1,01 g, 5,68 mmol), DCM (20 ml), Et₃N (3 ml), HOBT (0,76 g, 5,68 mmol), HBTU (2,12 g, 5,68 mmol) y el intermedio 4 (1,26 g, 5,16 mmol) se agitó durante una noche a la T. A. Posteriormente, la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE / EtOAc desde 10 / 1 hasta 5 / 1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 1,5 g del intermedio 8 (79 %).

25

30

Ejemplo A5a) Preparación del intermedio 9

35

intermedio 9 (mezcla)

Se añadió LiAlH₄ (54,3 ml, 109 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 2 minutos a una solución en agitación de 2-cloro-6-(1H-pirrol-1-il) benzonitrilo (20 g, 99 mmol) en THF anhidro (200 ml) mientras se enfriaba la mezcla de reacción con hielo. Después de la adición, la m. r. se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora.

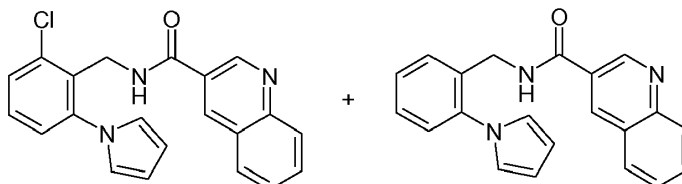
40

Después se añadió agua (100 ml) a 500 ml de una solución saturada de la sal monopotásica del ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioico tetrahidratado (84 g, 296 mmol) (sal de Rochelle). A esta solución se añadieron en primer lugar

la m. r. y después EtOAc (1 l) con una agitación vigorosa y bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se dejaba que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente.

Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir un aceite translúcido de color amarillo. Este aceite se disolvió en Et_2O (2 l) y se añadió HCl en dioxano (4 M, c. s.) a esta solución. La suspensión se filtró y se lavó con Et_2O , para producir 12,4 g del intermedio 9 (mezcla de 2 productos).

b) Preparación del intermedio 10

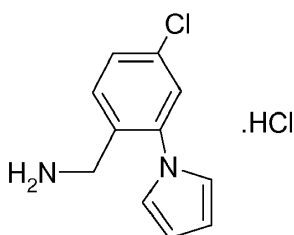


intermedio 10 (mezcla)

Se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1,709 g, 5,32 mmol) a una solución de ácido 3-quinolinacarboxílico (0,838 g, 4,84 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (3,20 ml, 19,35 mol) en DMF anhidra (20 ml). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió el intermedio 9 (1 g) y la mezcla de reacción se dejó durante una noche a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida (se co-evaporó con xileno / tolueno). Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) al aceite en bruto. Se separaron ambas capas y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de HCl 1 N (2 x 25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir un residuo de color oscuro. El residuo en bruto se purificó mediante el uso de una cromatografía ultrarrápida (desde un 100 % de hexano hasta un 100 % de EtOAc) para producir 0,9 g del intermedio 10 en forma de un sólido de color beis (mezcla de 2 productos).

Ejemplo A6

Preparación del intermedio 11



Se añadió LiAlH_4 (125 ml, 250 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 2 minutos a una solución en agitación de 4-cloro-2-(1H-pirrol-1-il) benzonitrilo (23 g, 114 mmol) en THF anhidro (200 ml) mientras se enfriaba la mezcla de reacción con hielo. Después de la adición, la m. r. se agitó durante 1 hora a 0 °C.

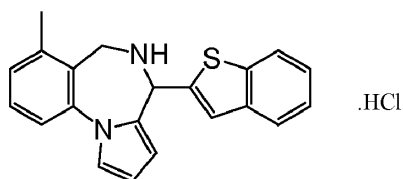
Se añadió agua helada (100 ml) a 200 ml de una solución saturada de la sal monopotásica del ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxibutanodioico tetrahidratado (96 g, 341 mmol) (sal de Rochelle). A esta solución se añadieron en primer lugar la m. r. y después EtOAc (300 ml) con una agitación vigorosa y bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se dejaba que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente.

Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir un aceite translúcido de color amarillo. Este aceite se disolvió en Et_2O (800 ml) y se añadió HCl en dioxano (c. s.) a esta solución. Las sales precipitadas se filtraron y se lavaron con Et_2O . El residuo del filtro se secó durante una noche a vacío para producir 18 g del intermedio 11 en forma de un sólido de color amarillo.

B. Preparación de los compuestos

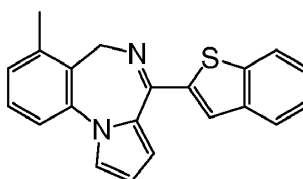
Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 1



Se agitó una mezcla del intermedio 2 (1,5 g, 0,0067 mol) y benzo[b]tiofen-2-carboxaldehído (1,42 g, 0,0088 mol) en EtOH (15 ml) y se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y después se recrystalizó durante una noche. El producto se eliminó mediante filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 1,45 g del compuesto 1 (59,2 % de rendimiento; · HCl).

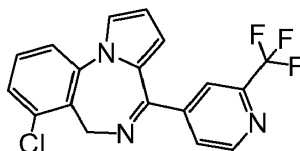
b) Preparación del compuesto 2



Se trató el compuesto 1 (1,4 g, 0,0038 mol) con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas se separaron y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se añadió MnO_2 (6,5 g, 0,074 mol). Esta mezcla se agitó durante 4 días. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE / EtOAc, 5 / 1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,550 g del compuesto 2 (44,3 % de rendimiento).

Ejemplo B2

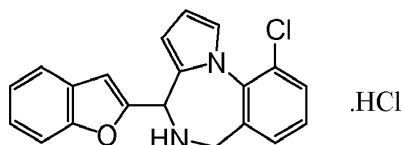
Preparación del compuesto 3



Se disolvió el intermedio 5 (0,22 g, 0,58 mmol) en POCl_3 (4,5 ml). La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se vertió en agua. Se añadió NaOH hasta pH 7. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (columna Synergy de 150 x 33 mm; fase móvil: 33 % - 65 % de CH_3CN (0,1 % de TFA) / H_2O (0,1 % de TFA); caudal de 25 ml/min; 18 min). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,060 g del compuesto 3 (30 % de rendimiento).

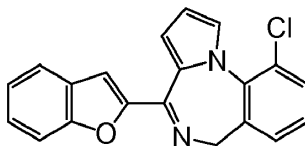
Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 4



Se añadió 2-benzofurancarboxaldehído (0,541 g, 3,7 mmol) a una solución del intermedio 6 (0,75 g, 3,08 mmol) en EtOH (5 ml). La m. r. se agitó y se puso a reflujo durante 4 h, y después se enfrió. Después de dejar reposar durante una noche, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: PE / EtOAc, 20 / 1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó para producir 1,0 g del compuesto 4 (88 % de rendimiento; · HCl).

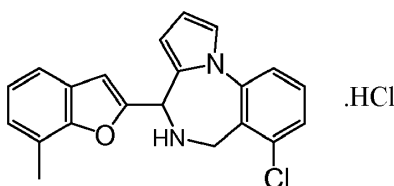
b) Preparación del compuesto 5



Se trató el compuesto 4 (1,0 g, 2,6 mmol) con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 ml), y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas se separaron y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se añadió MnO_2 (2,8 g, 32,3 mmol). Esta mezcla se agitó durante 2 días. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se secó a vacío. Rendimiento: 0,720 g del compuesto 5 (83 % de rendimiento).

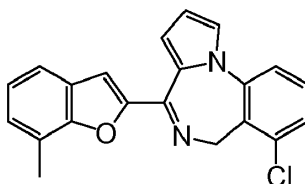
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 6



Se añadió 7-metil-2-benzofurancarboxaldehído (1,18 g, 7,4 mmol) a una solución del intermedio 4 (1,5 g, 6,1 mmol) en EtOH (10 ml). La m. r. se agitó y se puso a reflujo durante 4 h, y después se enfrió. Después de dejar reposar durante una noche, los cristales se eliminaron mediante filtración y se secaron a vacío. Rendimiento: 1,5 g del compuesto 6 (65 % de rendimiento; $\cdot \text{HCl}$).

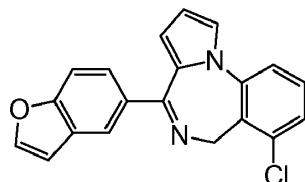
b) Preparación del compuesto 7



Se trató el compuesto 6 (1,5 g, 3,9 mmol) con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 ml), y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas se separaron y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se añadió MnO_2 (4,07 g, 46,8 mmol). Esta mezcla se agitó durante 2 días. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: PE / EtOAc, 4 / 1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,380 g del compuesto 7 (28 % de rendimiento).

Ejemplo B5

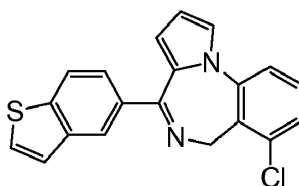
Preparación del compuesto 8



Se disolvió el intermedio 7 (0,19 g, 0,541 mmol) en POCl_3 (5 ml). La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se vertió en agua. Se añadió NaOH hasta pH 7. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,164 g del compuesto 8 (91 % de rendimiento).

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 9



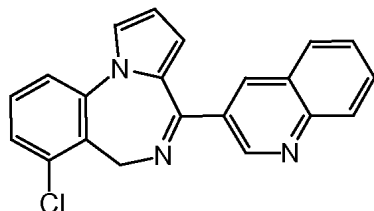
Una mezcla del intermedio 8 (1,5 g, 4,09 mmol) y POCl_3 (4 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se vertió en agua. Se añadió NaOH a pH 8 - 9. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (eluyente: PE / EtOAc, 30 / 1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,67 g del compuesto 9 (47 % de rendimiento).

Ejemplo B7

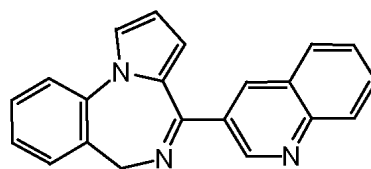
Los compuestos 10, 21, 22, 23 y 24 se obtuvieron en forma de sales de HBr. Estos compuestos se prepararon mediante el uso de procedimientos de reacción análogos a los descritos en el documento WO02/34752.

Ejemplo B8

Preparación de los compuestos 201 y 202



Compuesto 201



Compuesto 202

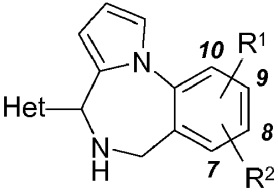
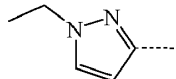
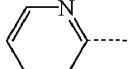
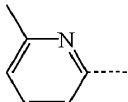
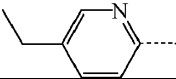
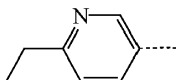
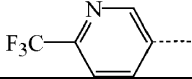
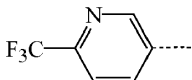
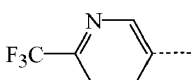
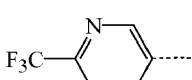
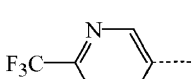
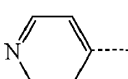
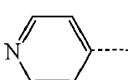
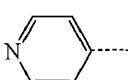
Se añadió POCl_3 (9.274 μl , 99 mmol) al intermedio 10 (900 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. El exceso de POCl_3 se evaporó a presión reducida. Se añadió MeOH al aceite resultante. El exceso de MeOH se evaporó. Se añadieron EtOAc (c. s.) y una solución acuosa 2 M de NaOH al bruto resultante. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir un bruto que se purificó sobre sílice (desde un 100 % de Hexano hasta un 100 % de EtOAc) para producir dos fracciones puras. Ambas fracciones se trituraron en EtO_2 dando como resultado la fracción 1: 412 mg del compuesto 201; la fracción 2: 99,4 mg del compuesto 202.

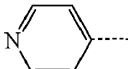
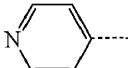
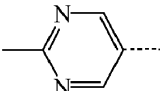
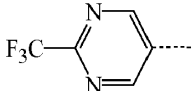
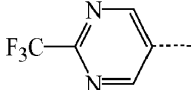
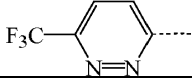
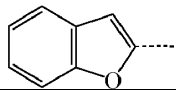
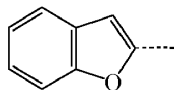
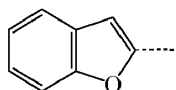
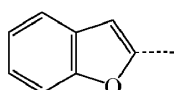
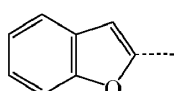
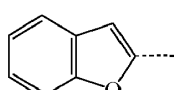
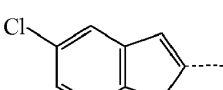
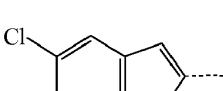
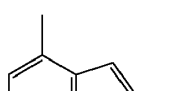
Mediante el uso de protocolos de reacción análogos a los descritos en los ejemplos anteriores se han preparado los compuestos de la Tabla 1a y de la Tabla 1b. 'Comp. N°' significa número de compuesto. 'Pr.' se refiere al número de Ejemplo de acuerdo con el protocolo con el que se sintetizó el compuesto. En el caso de que no se indique una forma salina, el compuesto se obtuvo en forma de una base libre.

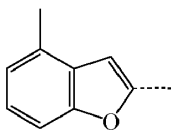
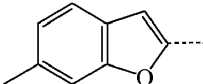
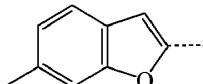
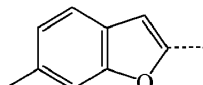
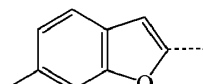
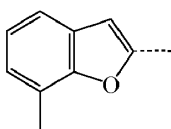
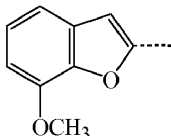
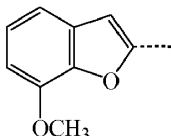
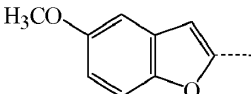
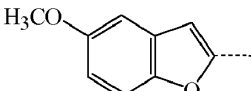
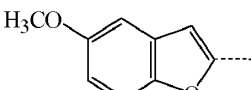
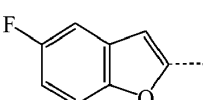
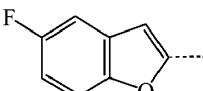
Los compuestos en los que R^3 y R^4 son hidrógeno y para los que no hay indicada una estereoquímica específica en la Tabla 1a, se obtuvieron en forma de mezclas racémicas de los enantiómeros R y S.

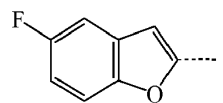
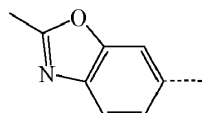
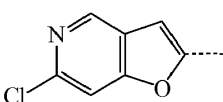
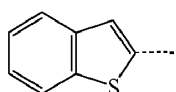
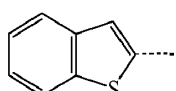
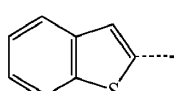
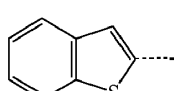
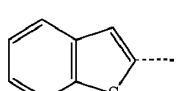
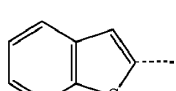
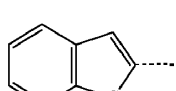
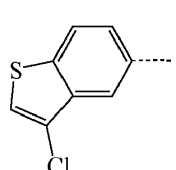
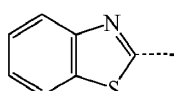
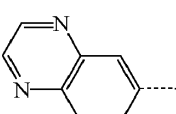
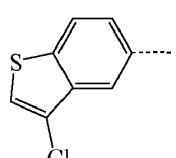
Con objeto de obtener las formas salinas de HCl de los compuestos, se usaron diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, el compuesto se disolvió en un disolvente tal como, por ejemplo, 2-propanol, y posteriormente se añadió gota a gota una solución de HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, 2-propanol. La agitación durante un cierto periodo de tiempo, típicamente de aproximadamente 10 minutos, podría mejorar la velocidad de las reacciones.

Tabla 1a:

					
Comp. N°	Pr.	R ¹	R ²	Het	Forma salina
10	B7	7-Cl	H		.HBr
11	B4.a	7-Cl	H		
12	B4.a	7-Cl	H		
13	B1.a	7-Cl	H		· HCl
14	B1.a	7-Cl	H		· HCl
15	B1.a	H	H		· HCl
16	B1.a	7-Cl	H		· HCl
17	B1.a	7-F	H		· HCl
18	B1.a	7-CH ₃	H		· HCl
19	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
20	B3.a	7-Cl	H		
21	B7	7-Cl	H		.HBr
22	B7	8-Cl	H		.HBr

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina
23	B7	9-Cl	H		.HBr
24	B7	10-Cl	H		.HBr
25	B1.a	7-Cl	H		· HCl
26	B1.a	7-Cl	H		· HCl
27	B1.a	7-Cl	10-CH ₃		· HCl
28	B1.a	7-Cl	H		· HCl
29	B1.a	H	H		· HCl
30	B1.a	7-Cl	H		· HCl
4	B3.a	10-Cl	H		· HCl
31	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
32	B1.a	7-CH ₃	H		· HCl
33	B1.a	10-CH ₃	H		· HCl
34	B1.a	7-CH ₃	H		· HCl
35	B1.a	7-Cl	H		· HCl
36	B1.a	7-Cl	H		· HCl

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina
37	B1.a	9-Cl	H		· HCl
38	B1.a	H	H		· HCl
39	B1.a	7-Cl	H		· HCl
40	B1.a	7-CH ₃	H		· HCl
41	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
6	B4.a	7-Cl	H		· HCl
42	B1.a	9-Cl	H		· HCl
43	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
44	B1.a	7-Cl	H		· HCl
45	B1.a	9-Cl	H		· HCl
46	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
47	B4.a	7-Cl	H		
48	B1.a	9-Cl	H		· HCl

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina
49	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
50	B1.a	7-Cl	H		· HCl
51	B1.a	7-Cl	H		· HCl
52	B1.a	H	H		· HCl
1	B1.a	7-CH ₃	H		· HCl
53	B1.a	7-Cl	H		· HCl
54	B1.a	10-Cl	H		· HCl
55	B1.a	10-CH ₃	H		· HCl
56	B1.a	7-Cl	9-Cl		· HCl
57	B1.a	7-Cl	10-CH ₃		· HCl
58	B1.a	7-Cl	H		· HCl
59	B1.a	7-Cl	H		· HCl
207	B1.a	7-Cl	H		· HCl
208	B1.a	9-Cl	H		

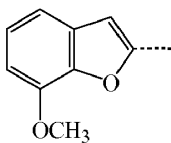
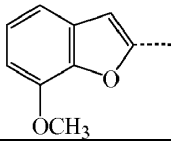
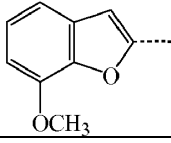
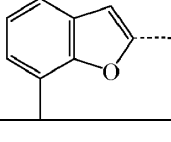
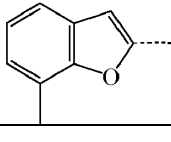
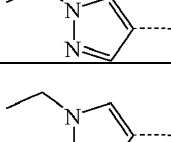
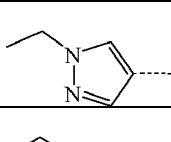
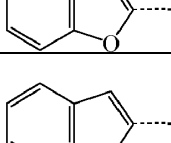
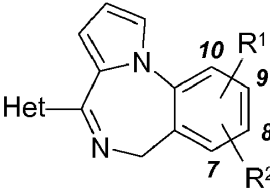
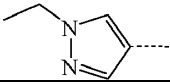
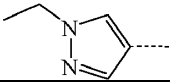
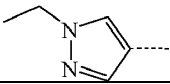
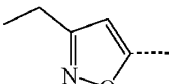
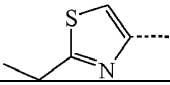
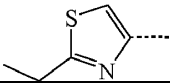
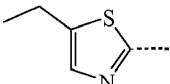
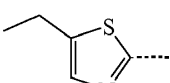
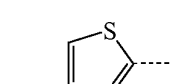
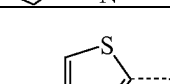
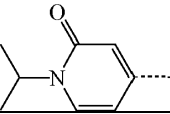
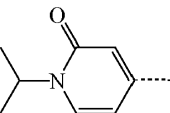
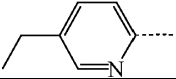
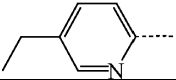
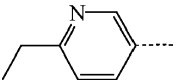
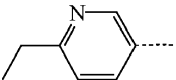
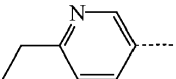
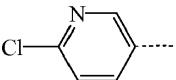
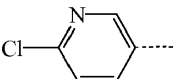
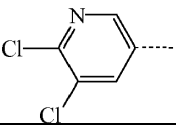
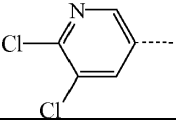
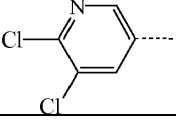
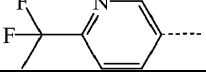
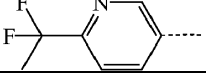
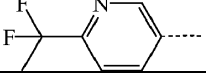
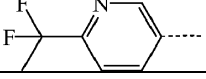
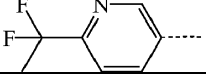
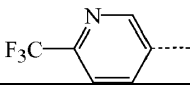
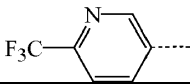
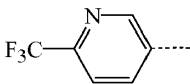
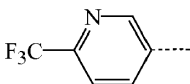
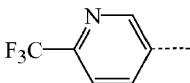
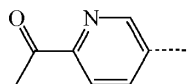
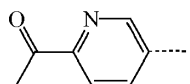
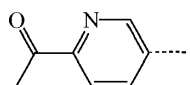
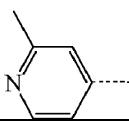
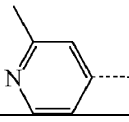
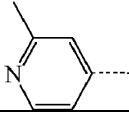
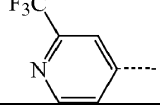
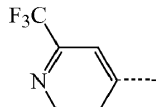
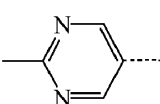
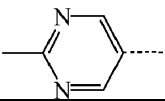
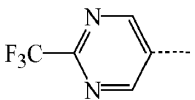
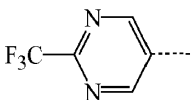
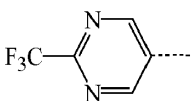
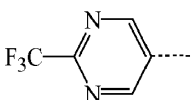
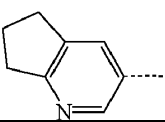
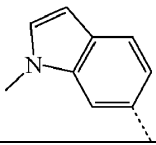
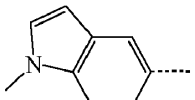
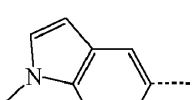
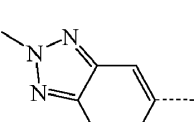
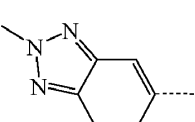
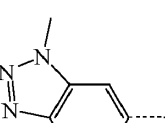
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina
209	B4.a	10-Cl	H		
210	B4.a	7-Cl	H		· HCl
211	B4.a	7-CH ₃	H		· HCl
212	B4.a	H	H		· HCl
213	B4.a	7-CH ₃	H		· HCl
214	B1.a	7-Cl	H		· HCl
215	B1.a	7-Cl	10-Cl		· HCl
216	B1.a	8-Cl	10-Cl		· HCl
217	B3.a	9-Cl	H		· HCl
218	B1.a	9-Cl	H		· HCl

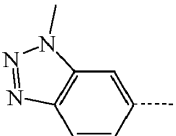
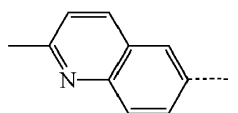
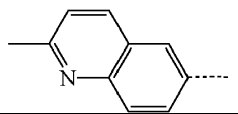
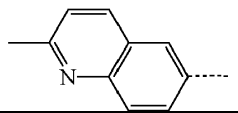
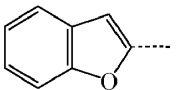
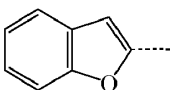
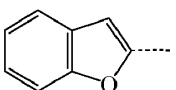
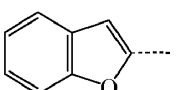
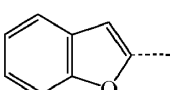
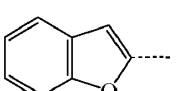
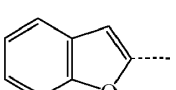
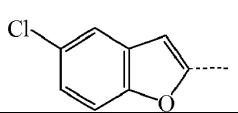
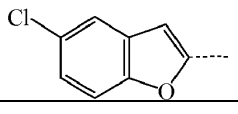
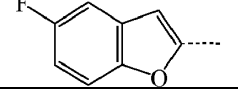
Tabla 1b:

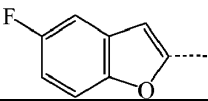
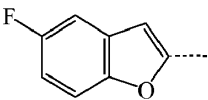
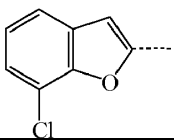
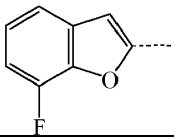
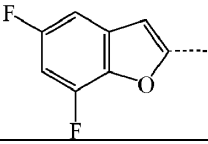
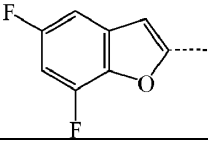
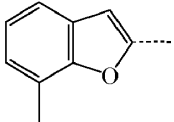
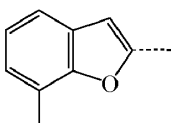
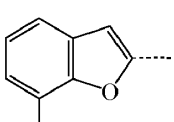
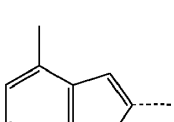
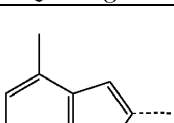
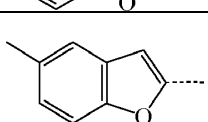
					
Comp. N°	Pr.	R ¹	R ²	Het	Forma salina / Comentario
60	B1.b	7-Cl	H		
61	B1.b	7-Cl	10-Cl		
62	B1.b	8-Cl	10-Cl		
63	B6	7-Cl	H		
64	B6	7-Cl	H		
65	B6	7-Cl	9-Cl		
66	B6	7-Cl	H		
67	B6	7-Cl	9-Cl		
68	B6	7-Cl	H		
69	B6	7-Cl	9-Cl		
70	B6	7-Cl	H		
71	B6	10-Cl	H		

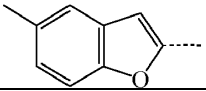
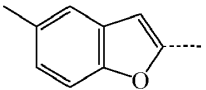
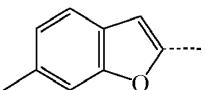
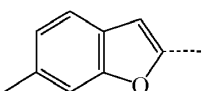
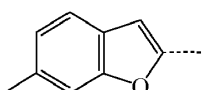
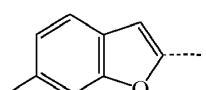
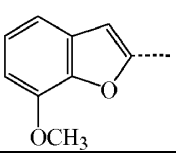
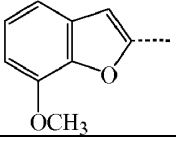
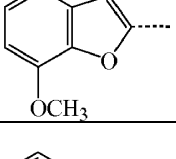
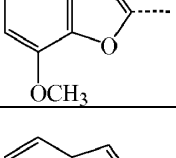
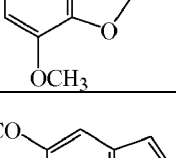
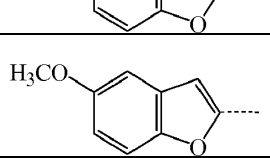
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
72	B1.b	7-Cl	H		
73	B6	7-Cl	9-Cl		
74	B2	7-Cl	H		
75	B6	7-Cl	8-Cl		
76	B6	7-Cl	9-Cl		
77	B2	7-Cl	H		
78	B2	7-Cl	9-F		
79	B2	7-Cl	H		
80	B2	7-F	H		
81	B2	7-F	9-F		
82	B2	7-Cl	H		
83	B2	7-F	H		
84	B2	7-Cl	9-Cl		
85	B2	7-Cl	9-F		
86	B2	7-F	9-F		

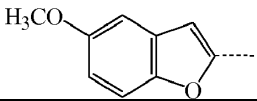
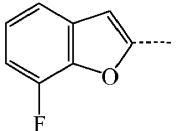
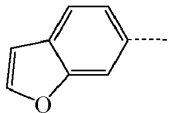
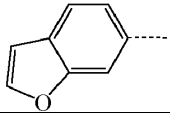
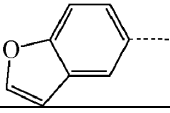
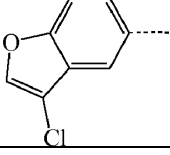
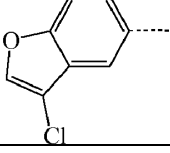
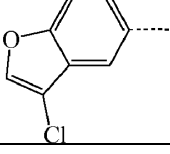
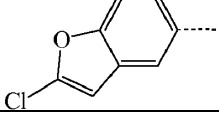
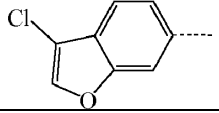
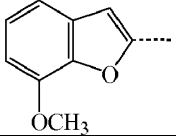
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
87	B1.b	H	H		
88	B1.b	7-CH ₃	H		
89	B1.b	7-Cl	H		
90	B1.b	7-F	H		
91	B1.b	7-Cl	9-Cl		
92	B2	7-Cl	H		
93	B2	7-F	H		
94	B2	7-F	9-F		
95	B2	H	H		
96	B2	7-Cl	H		
97	B2	7-CH ₃	H		
3	B2	7-Cl	H		
98	B2	9-Cl	H		
99	B6	7-CH ₃	H		

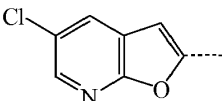
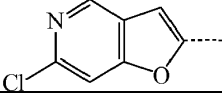
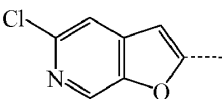
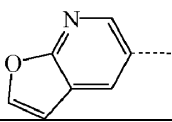
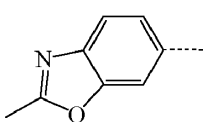
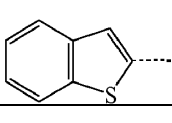
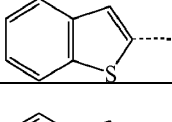
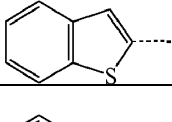
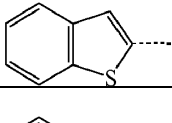
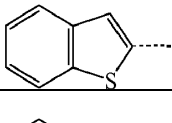
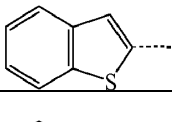
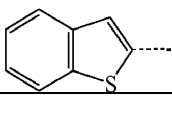
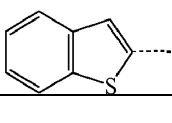
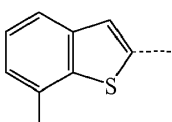
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
100	B1.b	7-Cl	H		
101	B6	H	H		
102	B1.b	7-Cl	H		
103	B6	7-CH ₃	H		
104	B6	7-Cl	9-Cl		
105	B6	7-Cl	H		
196	B6	7-Cl	H		
106	B6	7-Cl	H		
107	B6	7-Cl	9-Cl		
108	B6	7-Cl	H		
109	B6	7-Cl	9-Cl		
110	B6	7-Cl	H		

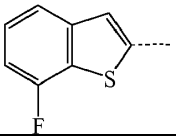
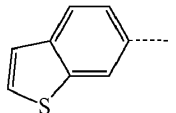
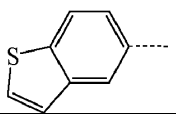
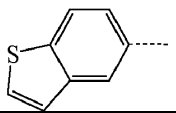
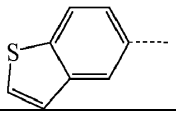
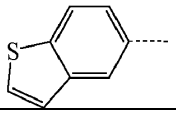
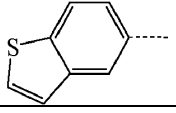
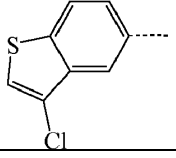
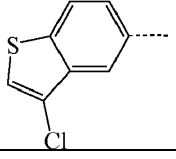
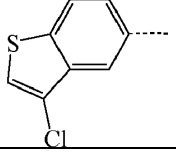
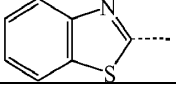
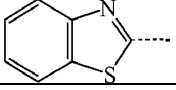
Comp. Nº	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
111	B6	7-Cl	9-Cl		
112	B6	7-Cl	H		
113	B6	7-F	H		
114	B6	7-F	9-F		
115	B3.b	H	H		
116	B3.b	7-CH ₃	H		
117	B3.b	10-CH ₃	H		
118	B3.b	7-Cl	H		
119	B3.b	9-Cl	H		
5	B3.b	10-Cl	H		
120	B3.b	7-Cl	9-Cl		
121	B3.b	7-Cl	H		
122	B3.b	7-CH ₃	H		
123	B3.b	7-Cl	H		

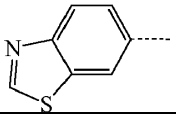
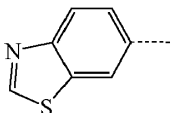
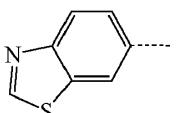
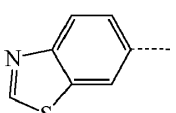
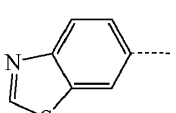
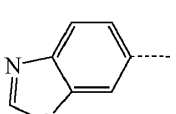
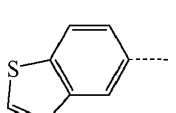
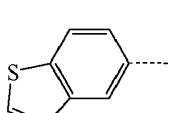
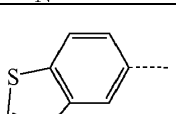
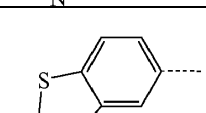
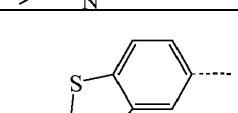
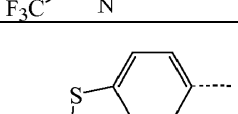
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
124	B3.b	9-Cl	H		
125	B3.b	7-Cl	9-Cl		
126	B6	7-Cl	H		
127	B6	7-Cl	H		
128	B6	7-Cl	H		
129	B6	7-Cl	9-Cl		
130	B4.b	H	H		
7	B4.b	7-Cl	H		
131	B4.b	7-CH ₃	H		
132	B4.b	7-Cl	H		
133	B4.b	9-Cl	H		
134	B6	7-Cl	H		

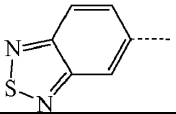
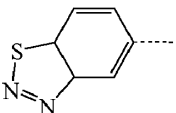
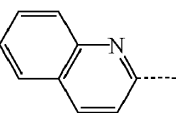
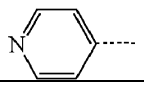
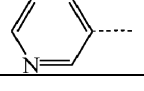
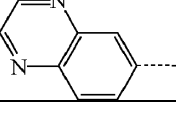
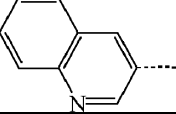
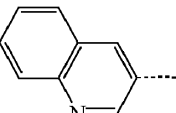
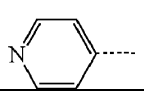
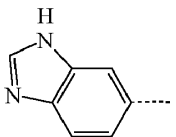
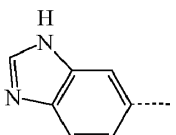
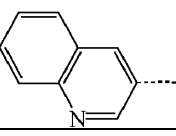
Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
135	B6	9-Cl	H		
136	B6	7-Cl	9-Cl		
137	B4.b	H	H		
138	B4.b	7-Cl	H		
139	B4.b	7-Cl	9-Cl		
140	B4.b	7-CH ₃	H		
141	B4.b	7-Cl	H		
142	B4.b	9-Cl	H		
143	B4.b	10-Cl	H		
144	B4.b	7-CH	H		
145	B4.b	7-Cl	9-Cl		
146	B4.b	7-Cl	H		
147	B4.b	9-Cl	H		

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
148	B4.b	7-Cl	9-Cl		
149	B6	7-Cl	9-Cl		
150	B6	7-Cl	H		
151	B6	7-Cl	10-Cl		
8	B5	7-Cl	H		
152	B6	7-Cl	H		
153	B6	7-F	H		
154	B6	7-F	9-F		
155	B6	7-Cl	H		
156	B6	7-Cl	H		
157	B6	H	H		

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
158	B6	7-F	9-F		
159	B6	7-Cl	H		
160	B6	7-Cl	H		
161	B6	7-Cl	H		
162	B1.b	7-Cl	H		
163	B1.b	H	H		
2	B1.b	7-CH ₃	H		
164	B1.b	10-CH ₃	H		
165	B1.b	7-Cl	H		
166	B1.b	9-Cl	H		
167	B1.b	10-Cl	H		
168	B1.b	7-Cl	9-Cl		
169	B1.b	7-Cl	10-CH ₃		
170	B6	7-Cl	H		

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
171	B6	7-Cl	9-Cl		
172	B6	7-Cl	H		
9	B6	7-Cl	H		
173	B6	9-Cl	H		
174	B6	10-Cl	H		
175	B6	7-F	H		
176	B6	7-F	9-F		
177	B1.b	7-Cl	H		
178	B1.b	9-Cl	H		
179	B1.b	10-Cl	H		
180	B1.b	7-Cl	H		
181	B6	7-Cl	H		· HCl

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
182	B6	H	H		
183	B6	7-CH ₃	H		
184	B6	7-Cl	H		
185	B6	9-Cl	H		
186	B6	10-Cl	H		
187	B6	7-Cl	9-Cl		
188	B6	7-Cl	H		
189	B6	7-F	H		
190	B6	7-F	9-F		
191	B6	7-Cl	H		
192	B6	7-F	H		
193	B6	7-Cl	H		

Comp. N°	Pr.	R1	R2	Het	Forma salina / Comentario
194	B6	7-Cl	H		
195	B6	7-Cl	H		
197	B8	7-Cl	H		
198	B8	7-Cl	H		
199	B8	7-Cl	H		
200	B1.b	7-Cl	H		
201	B8	7-Cl	H		
202	B8	H	H		
203	B8	9-Cl	H		
204	B8	9-Cl	H		
205	B8	7-Cl	H		80 % puro, contiene un 20 % de producto deshalogenado
206	B8	9-Cl	H		

C. Resultados analíticos

LCMS - Procedimiento general A

La medición de HPLC se realizó mediante el uso de un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada, 220 nm), un calentador de columna y una columna según se especifica en los respectivos métodos, a continuación. El flujo desde la columna se dividió hacia un Agilent MSD Series G1946C y un G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electronebulización a la presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000. El voltaje de la aguja capilar era de 2.500 V para el modo de ionización positivo, y de 3.000 V para el negativo. El voltaje de fragmentación era de 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un caudal de 10 l/min.

LCMS - Procedimiento general B

La medición de HPLC se realizó mediante el uso de un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (establecido a 40 °C, salvo que se indique de otro modo), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos, a continuación. El flujo desde la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 1 segundo mediante el uso de un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS - Procedimiento general C

La medición de LC se realizó mediante el uso de un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (establecido a 55 °C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos, a continuación. El flujo desde la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,18 segundos mediante el uso de un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS - Procedimiento general D

La medición de HPLC se realizó mediante el uso de un sistema Waters acquity H-class UPLC que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna con un calentador de columna. Esto se acopló a un detector waters TUV (Tunable UV) y a un espectrómetro de masas waters TQD ESI (ionización por electronebulización). El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Se usó una columna Waters acquity UPLC BEH C18 1,7 µm de 2,1 x 50 mm. La temperatura de la columna era de 30 °C y el caudal de 0,7 ml/min salvo que se indique de otro modo. Los espectros de masas en modo positivo de ES se adquirieron barriendo desde 151 hasta 1.000 en 0,1 segundos. Los espectros de masas en modo negativo de ES se adquirieron barriendo desde 151 hasta 1.000 en 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 2 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS Método 1

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

LCMS Método 2

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

LCMS Método 3

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa con una columna Ultimate XB-C18, de 50 x 2,1 mm, 5 µm, con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/l de

NH_4HCO_3 ; fase móvil D: CH_3CN). En primer lugar se mantuvo un 100 % de C durante 1 minuto. Después se aplicó un gradiente de un 40 % de C y un 60 % de D en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 min. Se usaron unos volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura del horno era de 50 °C. (Polaridad de MS: positiva)

5 LCMS Método 4

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa con una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , de 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de amonioacetato 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para realizar una condición de gradiente desde un 100 % de A hasta un 1 % de A, un 49 % de B y un 50 % de C en 6,5 minutos, hasta un 1 % de A y un 99 % B en 1 minuto, y estas condiciones se mantuvieron durante 1 minuto y se reequilibraron con un 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje del cono era de 10 V para el modo de ionización positivo, y de 20 V para el modo de ionización negativo.

15 LCMS Método 5

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa con una columna YMC-Pack ODS-AQ, de 50 x 2,0 mm, 5 μm , con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con un 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con un 0,05 % de TFA). En primer lugar se mantuvo un 70 % de A y un 30 % B durante 0,8 minutos. Después se aplicó un gradiente de un 10 % de A y un 90 % B en 3,2 minutos y se mantuvo durante 3,5 minutos. Se usaron unos volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura del horno era de 50 °C. (Polaridad de MS: positiva)

25 LCMS Método 6

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una HPLC en fase inversa con una columna Ultimate XB-C18, de 50 x 2,1 mm, 5 μm , con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/l de NH_4HCO_3 ; fase móvil D: acetonitrilo). En primer lugar se mantuvo un 90 % de C y un 10 % de D durante 0,8 minutos. Después se aplicó un gradiente de un 20 % de C y un 80 % de D en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron unos volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura del horno era de 50 °C. (Polaridad de MS: positiva)

35 LCMS Método 7

Además del procedimiento general C: se llevó a cabo una UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de resolución ultra-alta) con una columna híbrida puenteada de etilsiloxano / sílice (BEH) C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato amónico 10 mM en H_2O / acetonitrilo 95 / 5; fase móvil B: acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente desde un 95 % de A y un 5 % de B hasta un 5 % de A y un 95 % B en 1,3 minutos, y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positivo, y de 20 V para el modo de ionización negativo.

45 LCMS Método 8

Además del procedimiento general D: disolvente A: agua con un 0,1 % de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico. En 1,75 min desde un 95 % de A, 5 % de B hasta un 95 % de B, 5 % de A, después 0,25 min con un 95 % de B, 5 % de A, con 0,75 min de reequilibrado hacia un 5 % de B. Longitud de onda de detección UV: 254 nm, Polaridad de MS: positiva y negativa. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positivo y negativo. Se usaron unos volúmenes de inyección típicos de 1 μl .

50 Puntos de fusión

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

Para el compuesto 20, el p. f. se determinó con un DSC823e (Mettler-Toledo). El p. f. se midió con un gradiente de temperatura de 30 °C/minuto. La temperatura máxima era de 400 °C. El valor está indicado como un valor de pico.

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

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: "dec" significa descompuesto).

Comp. N°	R_t	$[M + H]^+$	Método de LCMS	p. f. (°C)
1	3,74	331	2	242,4 - 247,7
2	3,79	329	2	108,9 - 181,5
3	3,27	362	2	158,2 - 160,6
5	3,63	333	2	159,9 - 160,8
7	3,76	347	2	175,2 - 177,3
8	3,26	333	2	163,9 - 164,1
9	3,69	349	2	182,5 - 154,9
13	3,52	324	2	dec
14	3,78	324	1	-
15	4,50	330	1	240,8 - 241,3
16	3,50	364	2	200,1 - 201,9
17	4,25	348	1	238,9 - 240,4
18	3,47	344	2	244,7 - 246,5
19	3,60	398	2	244,4 - 246,1
20	n. d.	n. d.	-	185,21
21	4,89	296	4	-
25	3,75	311	1	193,7 - 200,1
26	4,63	365	1	249,0 - 252,0
28	4,15	365	1	175,0 - 178,0
29	3,70	301	2	230,2 - 232,7
30	3,69	335	2	233,6 - 235,0
31	3,78	369	2	234,6 - 237,1
32	3,69	315	2	-
33	3,56	315	2	dec
34	3,85	349	2	245,3 - 248,5
35	3,89	369	2	208,2 - 214,0
36	3,49	349	2	241,8 - 243,2
37	3,96	349	2	232,4 - 232,9
38	3,68	315	2	248,1 - 252,6
39	3,72	349	2	176,2 - 176,8
40	3,80	329	2	244,4 - 245,8
41	4,13	383	2	267,1 - 268,2
42	3,89	365	2	238,9 - 240,2
43	3,87	399	2	219,1 - 220,9
44	3,37	365	2	225,8 - 226,4
45	6,51	365	3	225,6 - 230,9
46	3,69	399	2	241,3 - 243,8
47	3,57	353	2	115,3 - 116,4

Comp. N°	R_t	$[M + H]^+$	Método de LCMS	p. f. (°C)
48	3,73	353	2	228,9 - 229,3
49	3,83	387	2	234,8 - 235,4
50	2,80	350	2	-
51	2,86	370	2	-
52	3,80	317	2	194,4 - 194,9
53	3,87	351	2	189,9 - 190,8
55	3,78	331	2	dec
56	3,93	385	2	236,6 - 238,6
57	3,80	365	2	253,5 - 255,1
58	4,02	385	2	206,0 - 208,0
59	3,58	352	2	223,5 - 231,4
60	3,95	311	1	154,3 - 156,6
61	3,36	345	2	101,0 - 108,3
62	3,30	345	2	185,5 - 187,4
63	4,59	312	1	156,0 - 156,9
64	3,46	328	2	119,4 - 123,5
65	3,47	362	2	-
66	3,45	328	2	142,8 - 144,8
67	3,96	362	2	-
68	3,50	328	2	142,0 - 143,1
69	4,12	362	2	144,7 - 145,4
70	4,75	352	1	-
71	5,00	352	1	-
72	3,34	322	2	198,0 - 199,5
73	3,63	356	2	-
74	6,00	322	3	162,3 - 163,0
75	3,38	356	2	140,1 - 143,0
76	3,21	356	2	170,2 - 171,9
77	3,03	328	2	171,7 - 173,1
78	2,72	346	2	146,0 - 148,0
79	3,74	362	2	153,5 - 154,2
80	3,26	346	2	157,2 - 157,9
81	3,47	364	2	175,7 - 178,0
82	3,00	358	2	176,1 - 176,8
83	4,01	342	1	149,1 - 149,6
84	3,46	392	2	122,5 - 124,1
85	3,15	376	2	-
86	4,07	360	1	128,8 - 129,6

ES 2 542 900 T3

Comp. N°	R _t	[M + H] ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
87	4,40	328	1	-
88	3,42	342	2	135,1 - 136,6
89	3,58	362	2	175,3 - 176,6
90	4,22	346	1	-
91	3,79	396	2	147,8 - 149,1
92	3,92	336	1	186,1 - 187,7
94	3,75	338	1	214,2 - 215,9
95	5,37	274	3	231,5 - 232,8
96	4,05	308	1	188,4 - 190,0
97	3,92	288	1	178,5 - 180,0
98	3,77	362	2	-
99	3,87	289	1	177,0 - 177,9
100	3,92	309	1	228,6 - 230,1
101	4,54	329	1	133,2 - 134,2
102	5,59	363	1	142,4 - 145,0
103	4,40	343	1	151,4 - 153,9
104	4,44	397	2	180,5 - 181,9
105	2,73	334	2	182,7 - 184,4
106	3,83	346	2	-
107	3,65	380	2	210,9 - 211,5
108	3,02	348	2	250,0 - 252,0
109	3,26	382	2	213,4 - 216,0
HO	3,90	348	1	222,4 - 223,7
111	3,03	382	2	224,1 - 224,6
112	5,97	358	3	-
113	5,75	342	3	-
114	5,86	360	3	209,5 - 210,0
115	3,58	299	2	-
116	3,54	313	2	133,6 - 136,0
117	3,40	313	2	145,6 - 146,5
118	3,57	333	2	180,1 - 182,5
119	3,65	333	2	206,3 - 208,9
120	3,76	367	2	228,9 - 230,1
121	2,41	367	5	204,4 - 207,0
122	3,83	347	2	200,4 - 202,7
123	3,55	351	2	186,6 - 186,7
124	3,66	351	2	173,6 - 175,1
125	3,88	385	2	173,6 - 175,4
126	3,70	367	2	190,3 - 192,6
127	3,54	351	2	198,6 - 199,4
128	3,64	369	2	182,0 - 184,3
129	4,03	403	2	202,0 - 202,3
130	3,63	313	2	126,3 - 128,5

Comp. N°	R _t	[M + H] ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
131	3,87	327	2	197,2 - 197,5
132	3,65	347	2	262,0 - 263,2
133	3,79	347	2	218,7 - 219,5
134	3,80	347	2	178,3 - 180,6
135	3,82	347	2	156,5 - 157,1
136	4,07	381	2	192,9 - 193,2
137	3,57	313	2	232,0 - 237,9
138	3,84	347	2	197,0 - 198,2
139	4,07	381	2	198,2 - 201,3
140	3,87	327	2	138,1 - 138,3
141	3,76	363	2	180,7 - 182,2
142	3,85	363	2	186,2 - 187,9
143	6,41	363	3	-
144	3,80	343	2	188,8 - 190,1
145	5,33	397	6	-
146	3,45	363	2	151,1 - 152,3
147	3,75	363	2	215,1 - 216,7
148	3,68	397	2	108,6 - 109,9
149	3,85	385	2	207,2 - 209,1
150	3,50	333	2	-
151	7,62	367	3	206,4 - 207,7
152	3,31	367	2	209,3 - 210,4
153	3,74	351	2	185,4 - 186,1
154	3,81	369	2	173,1 - 177,3
155	3,89	367	2	-
156	3,91	367	2	-
157	3,59	329	2	159,0 - 162,3
158	3,24	370	2	235,0 - 235,5
159	3,00	368	2	219,0 - 219,9
160	3,37	382	2	-
161	3,74	334	1	208,1 - 209,0
162	2,84	348	2	244,8 - 246,4
163	3,73	315	2	171,1 - 173,6
164	3,77	329	2	190,1 - 190,3
165	3,95	349	2	162,0 - 165,5
166	3,95	349	2	253,5 - 257,7
167	3,98	349	2	178,3 - 178,8
168	4,07	383	2	155,3 - 157,6
169	3,96	363	2	-
170	4,39	367	2	170,6 - 171,7
171	5,01	401	2	184,4 - 185,6
172	3,07	349	2	186,0 - 188,4
173	3,48	349	2	205,4 - 207,7

Comp. N°	R _t	[M + H] ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
174	3,49	349	2	211,80 - 213,0
175	3,17	333	2	-
176	3,29	351	2	176,4 - 178,1
177	3,37	383	2	dec
178	4,05	383	2	-
179	4,02	383	2	-
180	5,06	350	2	177,4 - 177,8
181	5,25	350	2	174,3 - 176,0
182	5,83	316	3	179,1 - 181,1
183	4,71	330	6	232,5 - 235,4
184	3,20	350	2	231,5 - 232,8
185	3,28	350	2	196,8 - 198,0
186	3,24	350	2	187,8 - 189,0
187	3,38	384	2	224,0 - 225,6
188	5,99	350	3	172,5 - 173,8
189	3,79	334	1	-
190	5,86	352	3	149,9 - 153,4

Comp. N°	R _t	[M + H] ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
191	3,37	364	2	164,6 - 165,4
192	3,86	402	2	135,0 - 139,5
193	3,94	418	2	-
194	3,03	351	2	200,8 - 202,7
195	3,23	351	2	207,7 - 208,1
196	3,75	346	2	238,4 - 240,9
197	1,22	344	7	-
198	0,97	294	7	-
199	1,17	294	8	-
200	1,29	345	8	-
201	1,13	344	7	-
202	1,03	310	7	-
203	0,98	294	7	-
204	0,87	333	7	-
205	0,85	333	7	-
206	1,14	344	7	-
207	1,30	347	8	-

RMN¹H

Para varios compuestos se registraron los espectros de RMN ¹H con un espectrómetro Bruker DPX-300 o un Bruker DPX-400 con las secuencias de pulso estándar, operando a 300 MHz y a 400 MHz respectivamente, mediante el uso de CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o de DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetilsulfóxido-*d*₆) como disolventes.

Comp. N° 118:(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,26 (d, J = 12,1 Hz, 1 H) 5,65 (d, J = 12,3 Hz, 1 H) 6,46-6,57 (m, 1 H) 6,94 (dd, J = 4,0, 1,3 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,21-7,43 (m, 6 H) 7,56-7,65 (m, 2 H).

Comp. N° 115:(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,49 (s a, 1 H) 5,01 (s a, 1 H) 6,47-6,58 (m, 1 H) 6,86-7,02 (m, 1 H) 7,15-7,45 (m, 7 H) 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,56-7,61 (m, 2 H).

Comp. N° 116:(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 4,23 (d, J = 11,3 Hz, 1 H) 5,35 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 6,55 (s a, 1 H) 7,03 (s a, 1 H) 7,19-7,52 (m, 7 H) 7,58-7,68 (m, 2 H).

Comp. N° 1:(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,69 (d, J = 13,6 Hz, 1 H) 4,39 (d, J = 13,9 Hz, 1 H) 5,64 (s a, 1 H) 6,15-6,28 (m, 1 H) 6,28-6,39 (m, 1 H) 7,27-7,57 (m, 7 H) 7,81-8,11 (m, 2 H) 10,31 (s a, 1 H) 10,94 (s a, 1 H).

Comp. N° 82: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,20 (s a, 1 H), 5,52 (s a, 1 H), 6,42 - 6,54 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,33 - 7,46 (m, 3 H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

Comp. N° 88:(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 4,21 (s a, 1 H) 5,28 (s a, 1 H) 6,36-6,63 (m, 2 H) 7,16-7,37 (m, 3 H) 7,44 (s a, 1 H) 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H).

Comp. N° 150:(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,23 (s a, 1 H) 5,58 (s a, 1 H) 6,49 (s a, 1 H) 6,58 (s a, 1 H) 6,80 (s a, 1 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 7,39 (s a, 2 H) 7,53-7,66 (m, 1 H) 7,69 (s a, 2 H) 7,90 (s a, 1 H).

Comp. N° 130:(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 4,49 (s a, 1 H) 5,02 (s a, 1 H) 6,39-6,58 (m, 1 H) 6,84-6,98 (m, 1 H) 7,07-7,22 (m, 3 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 7,35-7,47 (m, 4 H) 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

Comp. N° 184:(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,23 (s a, 1 H) 5,56 (s a, 1 H) 6,42-6,51 (m, 1 H) 6,53 (dd, J = 3,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 2 H) 7,39 (m, J = 3,1, 3,1, 2,1 Hz, 2 H) 7,89 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H).

Comp. N° 7:(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 4,23 (d, J = 8,9 Hz, 1 H) 5,62 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 6,50 (s a, 1 H) 6,92 (s a, 1 H) 7,17 (m, J = 9,8 Hz, 3 H) 7,23-7,49 (m, 5 H).

ES 2 542 900 T3

- Comp. N° 117: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 4,13 (d, J = 10,8 Hz, 1 H) 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1 H) 6,46 (dd, J = 3,6, 2,9 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 3,9, 1,4 Hz, 1 H) 7,23-7,30 (m, 2 H) 7,31-7,36 (m, 2 H) 7,36-7,45 (m, 2 H) 7,56-7,65 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).
- 5 Comp. N° 175: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,29 (s a, 1 H) 5,17 (s a, 1 H) 6,48 (m, J = 3,3, 3,3 Hz, 1 H) 6,57 (m, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,09 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,30-7,39 (m, 2 H) 7,40 (s a, 1 H) 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).
- 10 Comp. N° 3: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,26 (s a, 1 H), 5,55 (s a, 1 H), 6,42-6,57 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,82 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1 H).
- Comp. N° 194: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,26 (s a, 1 H) 5,63 (s a, 1 H) 6,51 (m, J = 2,8 Hz, 1 H) 6,60 (s a, 1 H) 7,30-7,37 (m, 2 H) 7,38-7,47 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 9,3 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H).
- 15 Comp. N° 65: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3 H) 3,12 (c, J = 7,7 Hz, 2 H) 4,16 (s a, 1 H) 5,52 (s a, 1 H) 6,48 (m, J = 3,4, 3,4 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J = 3,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,29-7,33 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H).
- 20 Comp. N° 173: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,54 (s a, 1 H), 4,87 (s a, 1 H), 6,46-6,57 (m, 1 H), 6,57-6,67 (m, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,39-7,52 (m, 4 H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).
- 25 Comp. N° 172: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,21 (s a, 1 H), 5,53 (s a, 1 H), 6,46 (t, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 3,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,32-7,42 (m, 3 H), 7,51 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).
- 30 Comp. N° 185: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,51 (s a, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 6,51-6,58 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,35-7,47 (m, 3 H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H).
- 35 Comp. N° 85: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,01 (t, J = 18,6 Hz, 3 H), 4,25 (s a, 1 H), 5,51 (s a, 1 H), 6,55 (dd, J = 4,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).
- 40 Comp. N° 105: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,15 (quin, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 4,17 (s a, 1 H), 5,52 (s a, 1 H), 6,46 (dd, J = 3,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 3,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,43 (m, 4 H), 7,89 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H).
- 45 Comp. N° 126: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,23 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 5,65 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 6,52 (t, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 - 7,43 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).
- Comp. N° 131: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 6,45-6,56 (m, 1 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,10-7,29 (m, 6 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,42 (dd, J = 6,9, 2,3 Hz, 1 H).
- 45 Comp. N° 138: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 6,47 (t, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,19 - 7,39 (m, 5 H), 7,43 (d, J = 77,9 Hz, 1 H).
- 50 Comp. N° 174: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,32 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,42 - 6,45 (m, 1 H), 6,53 (dd, J = 3,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 3 H), 7,58 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).
- 55 Comp. N° 123: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,14 (s a, 1 H), 5,36 (s a, 1 H), 6,58 (dd, J = 3,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,27 (td, J = 9,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 4 H), 7,68 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 2,9, 1,6 Hz, 1 H).
- 60 Comp. N° 76: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 2,87 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 6,48 (dd, J = 3,9, 2,8 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 2,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).
- 65 Comp. N° 141: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,85 (s, 3 H), 4,22 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 5,61 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 6,50 (t, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).
- Comp. N° 119: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,44 (s a, 1 H), 4,99 (s a, 1 H), 6,53 (dd, J = 3,7, 3,0 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J =

3,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 3 H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 8,6 Hz, 2 H).

Comp. N° 121: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,24 (d a, J = 11,5 Hz, 1 H), 5,64 (d a, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,53 (t, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,15 (s a, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H).

D. Ejemplos farmacológicos

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

El cribado de susceptibilidad estándar se realiza en placas de 96 pocillos (U-bottom, Greiner Bio-One). Se elaboran diluciones sucesivas (de 2 veces o de 4 veces) de las soluciones madre del compuesto 20 mM en DMSO al 100 %, seguido de una etapa de dilución intermedia en agua. Estas diluciones sucesivas (10 µl) se añaden entonces en las placas de prueba, que pueden ser almacenadas en la oscuridad a 4 °C durante un periodo máximo de 2 semanas. Se incluye un adecuado intervalo de dosis amplio, con 64 µM como la máxima concentración de prueba. El medio de cultivo RPMI-1640 se complementa con L-glutamina, glucosa al 2 % y se tampona con ácido 3-(N-morfolino)-propansulfónico (MOPS) a pH 7,0 ± 0,1.

Las diferentes especies / cepas fúngicas (Tabla 3a) son criopreservadas y diluidas a 1 / 1.000 en medio justo antes de su uso. Después se añade a cada pocillo un inóculo estándar de 200 µl que contiene 10³ unidades formadoras de colonias (ufc). Se incluyen un control positivo (100 % de crecimiento = cultivo fúngico sin antifúngico) y un control negativo (0 % de crecimiento = medio RPMI-MOPS) en cada placa. El tiempo y la temperatura de incubación óptimos dependen de la especie fúngica y varían entre 24 h para las levaduras (37 °C) hasta una semana o más para los dermatofitos (27 °C). La inhibición del crecimiento fúngico se mide después de 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 una lectura fluorimétrica (λ_{ex} 550 nm y λ_{em} 590 nm) después de un periodo de incubación adicional (el tiempo 'resa' mencionado en la Tabla 3a). Los resultados se muestran en la Tabla 3b como los valores de pCI₅₀.

Tabla 3a: condiciones de incubación para las diferentes especies fúngicas. El 'tiempo Resa' representa el tiempo de incubación adicional después de 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 apiospermaum</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

Tabla 3b: actividades de los compuestos de prueba *in vitro*
(‘n. d.’ significa no determinado; ‘Inf.’ significa infección; los valores son los valores de pCI₅₀)

Inf. 'A': <i>Sporothrix schenckii</i> B62482		Inf. 'G': <i>Trichophyton mentagrophytes</i> B70554									
Inf. 'B': <i>Microsporum canis</i> B68128		Inf. 'H': <i>Scedosporium apiospermum</i> IHEM3817									
Inf. 'C': <i>Trichophyton rubrum</i> B68183		Inf. 'I': <i>Scedosporium prolificans</i> IHEM21157									
Inf. 'D': <i>Candida parapsilosis</i> B66126		Inf. 'J': <i>Rhizopus oryzae</i> IHEM5223									
Inf. 'E': <i>Aspergillus fumigatus</i> B42928		Inf. 'K': <i>Rhizomucor miehei</i> IHEM13391									
Inf. 'F': <i>Cryptococcus neoformans</i> B66663											
Comp. N°	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
1	5,52	6,35	7,17	4,34	5,70	<4,19	6,69	<4,19	5,74	<4,19	<4,19
2	6,19	6,48	6,78	<4,19	5,70	5,70	6,37	6,28	5,79	<4,19	<4,19
3	<4,19	6,90	7,37	<4,19	5,87	<4,19	6,64	5,67	5,52	<4,19	<4,19
5	6,18	6,50	7,16	<4,19	5,57	5,45	6,97	5,22	6,51	<4,19	5,10

ES 2 542 900 T3

Comp. N°	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
7	5,56	6,76	7,19	5,01	6,52	6,12	6,61	6,29	6,67	<4,19	5,15
8	4,85	6,37	7,41	6,10	6,31	5,37	6,75	4,99	6,36	<4,80	4,35
9	5,78	6,97	7,44	6,22	7,89	6,19	7,01	6,26	7,40	<4,19	5,63
10	<4,19	4,25	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	4,49	4,73	4,71	<4,19	4,31	4,93	4,72	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
12	4,59	<4,49	4,92	<4,49	<4,49	4,82	<4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
13	<4,19	5,40	5,70	<4,19	<4,19	4,52	5,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14	<4,19	5,30	5,30	<4,19	<4,19	4,28	4,74	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	<4,19	4,25	4,70	<4,19	<4,19	4,92	4,56	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
16	<4,19	5,19	5,69	<4,19	<4,19	4,64	5,28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17	<4,19	4,46	4,71	<4,19	<4,19	4,23	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
18	<4,19	5,05	5,52	<4,19	<4,19	<4,19	4,62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
19	<4,19	4,95	5,65	<4,19	<4,19	5,02	4,57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
20	<4,19	4,67	4,87	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	4,70	5,04	5,52	<4,19	<4,19	4,66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	<4,19	5,22	5,10	<4,19	<4,19	4,32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23	<4,19	4,72	5,00	<4,19	<4,19	4,57	4,39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
24	<4,19	4,57	4,74	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
25	<4,19	4,43	4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
26	<4,19	4,92	5,10	<4,19	<4,19	<4,19	4,44	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
27	<4,90	<4,90	<4,90	<4,90	<4,90	<4,90	<4,90	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
28	<4,19	4,29	4,43	<4,19	<4,19	<4,19	4,28	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	<4,19	5,30	5,70	<4,19	<4,19	4,80	5,30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
30	4,89	6,27	6,29	5,22	6,32	<4,19	6,15	4,94	<4,19	<4,19	<4,19
31	<4,19	5,59	5,31	<4,19	<4,19	<4,19	4,87	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
32	4,35	5,70	6,10	<4,19	<4,19	4,39	5,70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33	<4,19	5,22	4,49	<4,19	<4,19	4,38	4,98	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	<4,19	6,40	6,72	<4,19	<4,19	<4,19	6,22	<4,19	5,66	<4,19	<4,19
35	<4,19	5,70	6,07	<4,19	<4,19	<4,19	5,70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	<4,19	5,19	5,10	<4,19	<4,19	<4,19	5,21	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
37	<4,19	4,38	5,31	<4,19	<4,19	5,39	4,41	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
38	4,40	5,15	5,22	<4,19	4,41	<4,19	5,22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	5,52	5,52	5,15	<4,19	5,52	<4,19	5,15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	<4,19	5,52	4,77	<4,19	<4,19	<4,19	4,47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
41	<4,19	<4,19	4,80	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
42	<4,19	4,19	5,06	<4,19	<4,19	4,89	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
43	<4,19	4,52	4,30	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
44	<4,19	5,31	5,20	<4,19	<4,19	<4,19	4,77	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45	4,80	5,32	5,09	<4,19	<4,19	4,62	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
46	<4,19	5,12	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
47	<4,19	5,84	6,25	<4,19	4,91	<4,19	5,08	6,03	6,38	<4,19	4,81
48	<4,19	4,30	5,39	<4,19	<4,19	4,84	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
49	<4,80	4,82	5,28	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50	<4,19	4,56	4,49	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 542 900 T3

Comp. Nº	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
51	<4,19	5,40	5,63	<4,19	<4,19	4,45	4,94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
52	5,40	5,70	6,13	<4,19	5,30	6,00	5,70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
53	4,92	5,70	6,10	<4,19	5,40	5,70	5,70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
54	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
55	5,04	5,70	6,30	<4,19	5,55	5,32	5,72	4,86	5,47	<4,19	<4,19
56	<4,19	<4,19	5,71	<4,19	<4,19	<4,19	4,48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
57	<4,19	5,24	5,10	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
58	<4,19	5,08	6,29	<4,19	4,48	4,58	5,09	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
59	4,85	6,22	6,47	<4,19	<4,19	<4,19	6,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	<4,19	5,18	5,70	<4,19	4,30	<4,19	4,47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
61	<4,19	4,66	4,52	<4,19	<4,19	4,44	4,39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
62	4,51	4,59	5,22	4,23	4,70	5,15	4,86	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
63	<4,19	<4,19	5,72	<4,19	<4,19	<4,19	5,58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
64	<4,19	5,42	5,46	<4,19	<4,19	4,70	5,94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
65	4,56	4,72	5,19	<4,19	<4,19	5,06	5,48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
66	<4,19	4,98	6,18	<4,19	<4,19	<4,19	4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
67	<4,19	4,50	4,71	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
68	<4,19	4,91	5,58	<4,19	<4,19	4,38	4,80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
69	<4,19	4,71	5,09	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
70	5,17	6,36	6,99	5,12	6,00	5,28	6,40	5,68	6,38	5,50	4,52
71	5,42	5,83	5,55	<4,19	<4,19	5,00	5,78	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
72	<4,49	5,61	6,05	<4,49	<4,49	<4,49	<4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
73	<4,49	5,10	6,09	<4,49	<4,49	<4,49	<4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
74	4,44	5,91	6,31	4,92	5,25	<4,19	6,18	6,29	6,88	<4,19	<4,19
75	<4,19	6,45	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
76	4,46	6,34	5,75	<4,19	4,72	4,82	5,00	5,07	5,46	<4,19	4,49
77	4,52	5,67	6,22	4,69	6,05	5,03	5,71	4,88	5,57	<4,19	<4,19
78	<4,19	5,41	6,18	5,07	5,42	<4,19	4,47	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
79	<4,19	5,72	6,33	4,69	6,63	<4,19	5,76	6,12	6,28	<4,19	<4,19
80	5,42	5,09	5,79	<4,19	5,59	<4,19	5,23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
81	5,65	<4,19	<4,19	4,19	5,58	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
82	<4,19	6,37	6,85	5,285	6,28	<4,19	6,24	6,01	6,24	<4,19	<4,19
83	<4,19	4,97	6,68	<4,19	5,33	<4,19	5,88	<4,19	6,09	<4,19	<4,19
84	5,65	6,24	6,26	5,44	6,24	5,88	5,88	5,31	<4,19	<4,19	<4,19
85	4,63	6,73	6,81	5,61	6,28	5,86	6,60	5,44	4,81	<4,19	<4,19
86	4,94	5,67	6,30	5,56	5,68	4,99	5,59	4,43	5,77	<4,19	<4,19
87	<4,19	5,97	6,54	<4,19	4,94	<4,19	5,18	<4,19	5,71	<4,19	<4,19
88	4,85	6,63	7,10	<4,19	<4,19	<4,19	5,80	5,28	6,14	<4,19	<4,19
89	<4,19	6,14	6,75	6,17	5,70	<4,19	6,23	<4,19	6,28	<4,19	<4,19
90	<4,19	5,42	6,19	<4,19	<4,19	<4,19	5,33	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
91	5,10	5,69	6,27	<4,19	5,75	<4,19	5,72	<4,19	5,28	<4,19	<4,19
92	<4,19	<4,19	6,09	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19
93	<4,19	5,26	6,16	<4,19	5,02	<4,19	5,63	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
94	<4,19	5,71	6,19	4,59	5,13	4,58	5,92	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19
95	<4,49	<4,49	5,17	<4,49	<4,49	<4,49	4,58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 542 900 T3

Comp. Nº	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
96	<4,19	4,80	5,10	<4,19	4,40	<4,19	5,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
97	<4,49	4,87	5,99	<4,49	<4,49	<4,49	4,83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
98	4,49	<4,19	4,47	5,06	4,49	5,03	4,48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
99	<4,19	5,10	4,89	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
100	<4,19	4,21	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
101	<4,19	4,56	5,23	<4,19	<4,19	<4,19	5,57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
102	4,59	6,34	6,84	<4,19	5,05	<4,19	6,01	<4,19	5,18	<4,19	<4,19
103	<4,19	<4,19	4,49	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
104	<4,19	<4,19	5,91	<4,19	5,54	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
105	5,70	6,67	6,87	4,91	5,76	5,30	6,91	7,52	8,00	<4,19	4,23
106	4,90	5,79	6,18	5,09	5,05	5,26	5,51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
107	5,16	6,31	5,92	4,87	5,06	5,53	5,44	4,90	5,48	<4,19	<4,19
108	<4,49	4,98	5,99	<4,49	<4,49	<4,49	5,43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
109	<4,19	<4,19	5,70	<4,19	<4,19	4,34	4,37	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
110	4,44	5,30	5,96	4,58	5,50	5,09	5,60	4,77	5,89	<4,49	<4,49
111	4,41	5,69	6,09	<4,19	5,76	5,74	5,31	5,77	6,77	<4,19	4,53
112	<4,19	5,18	6,02	<4,19	<4,19	5,07	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
113	<4,19	<4,19	5,86	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
114	<4,19	<4,19	5,75	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
115	5,70	7,02	7,47	4,25	6,82	5,70	7,28	<4,19	5,98	<4,19	4,88
116	5,84	7,39	7,52	4,70	6,26	5,65	6,83	6,22	6,46	<4,19	4,81
117	5,74	6,52	7,07	<4,19	5,98	5,77	6,43	4,80	5,97	<4,19	4,80
118	5,70	7,39	7,01	5,70	7,38	5,30	7,07	<4,19	n.d.	<4,19	<4,19
119	6,00	6,54	6,87	5,61	6,30	6,40	6,62	<4,19	6,17	<4,19	<4,19
120	4,86	6,16	6,31	<4,19	5,99	5,52	5,81	4,19	5,52	<4,19	<4,19
121	6,11	6,96	6,82	<4,19	5,52	<4,19	6,86	5,97	6,15	5,77	5,58
122	5,42	6,90	6,86	<4,19	5,38	4,69	5,55	<4,19	4,62	<4,19	<4,19
123	5,04	6,75	6,96	<4,19	6,25	4,98	6,23	6,02	6,44	<4,19	5,14
124	5,10	5,63	6,22	<4,19	6,25	6,32	5,75	<4,19	5,90	5,08	<4,19
125	4,91	5,85	5,72	<4,19	5,70	5,69	5,55	5,31	6,05	<4,19	<4,19
126	<4,19	6,33	6,87	<4,19	6,29	5,18	6,34	5,45	6,64	<4,19	<4,19
127	<4,19	6,44	6,94	<4,19	6,31	5,22	6,40	4,80	6,64	<4,19	<4,19
128	<4,19	6,02	6,87	<4,19	5,99	4,69	6,30	<4,19	7,10	<4,19	<4,19
129	<4,19	<4,19	4,96	<4,19	5,61	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
130	5,50	6,70	7,69	5,35	6,00	6,31	6,79	6,01	5,08	4,95	4,91
131	5,51	6,50	7,10	4,81	6,11	6,11	6,31	5,355	5,99	<4,34	4,59
132	<4,49	4,59	5,54	<4,49	<4,49	<4,49	<4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
133	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	5,83	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
134	4,50	6,68	7,16	4,54	5,66	<4,19	6,66	<4,19	6,48	<4,19	<4,19
135	<4,19	4,41	5,91	<4,19	<4,19	4,54	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
136	<4,19	4,41	5,67	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
137	5,52	6,81	7,18	4,74	6,00	5,10	6,89	5,16	6,21	4,48	4,50
138	<4,19	6,99	6,83	<4,19	<4,19	<4,19	6,83	5,78	6,32	<4,19	<4,19
139	<4,19	4,46	4,40	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
140	6,23	6,44	7,50	4,34	5,05	4,60	6,11	5,35	6,36	<4,19	4,68

ES 2 542 900 T3

Comp. Nº	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
141	<4,19	6,88	6,86	<4,19	<4,19	<4,19	7,64	<4,19	5,05	<4,19	<4,19
142	<4,19	<4,19	5,64	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
143	5,49	<4,19	6,11	<4,19	<4,19	5,20	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
144	5,69	6,49	>8,41	4,57	5,62	5,31	7,45	4,71	6,26	<4,19	4,44
145	<4,19	4,81	5,11	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
146	<4,19	5,76	6,19	<4,19	<4,19	<4,19	5,44	<4,19	4,80	<4,19	<4,19
147	<4,19	5,66	5,35	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
148	<4,19	5,82	5,04	<4,19	<4,19	<4,19	4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
149	<4,19	5,35	6,10	<4,19	5,47	4,81	5,61	<4,19	5,79	<4,19	<4,19
150	5,52	6,14	8,25	4,68	6,00	4,57	6,15	<4,19	5,93	<4,19	<4,19
151	<4,19	<4,19	4,95	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
152	5,11	6,34	6,85	5,59	6,26	5,82	6,46	4,28	5,15	<4,19	<4,19
153	<4,19	<4,19	<4,19	5,00	<4,19	5,16	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
154	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
155	5,66	6,82	7,15	4,94	5,88	5,81	6,82	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
156	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	4,48	4,51	4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
157	<4,49	5,79	6,58	4,61	<4,49	<4,49	5,96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
158	<4,19	5,70	5,72	<4,19	<4,19	5,20	5,17	4,37	6,00	<4,19	<4,19
159	<4,49	6,41	6,46	<4,49	<4,49	<4,49	<4,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
160	<4,49	5,03	5,84	<4,49	5,85	5,61	5,48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
161	5,02	5,96	6,12	<4,19	5,04	4,56	5,40	6,47	6,27	<4,19	<4,19
162	4,22	5,23	5,61	<4,19	4,36	4,49	5,21	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
163	5,59	6,14	6,71	5,12	5,61	6,51	5,99	5,63	6,27	4,98	5,06
164	5,40	5,86	6,51	4,97	5,70	5,85	6,29	5,66	6,44	<4,19	5,15
165	5,12	6,19	6,70	<4,19	5,28	5,81	5,86	<4,19	4,46	<4,19	<4,19
166	5,52	5,70	5,70	<4,19	6,00	6,00	5,52	4,33	5,65	5,37	<4,19
167	5,70	6,01	6,79	4,90	5,38	5,86	5,97	5,72	6,31	<4,19	5,10
168	6,22	4,96	6,18	<4,19	6,73	6,41	6,40	<4,19	6,48	<4,19	<4,19
169	<4,19	5,00	6,01	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
170	5,55	6,23	6,63	<4,19	5,74	6,47	6,18	5,63	6,51	<4,19	<4,19
171	<4,19	<4,19	5,73	<4,19	<4,19	6,50	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
172	5,59	6,90	7,35	5,80	6,29	5,85	6,81	5,15	5,45	<4,19	4,72
173	5,70	6,54	6,41	5,71	6,30	6,41	6,51	5,08	4,54	<4,19	5,08
174	6,06	6,54	6,87	<4,19	6,30	6,43	6,80	<4,19	4,80	<4,19	<4,19
175	5,70	6,90	7,36	6,17	6,85	6,41	7,11	5,08	5,56	5,07	5,14
176	5,70	6,89	6,90	6,03	6,49	6,49	6,57	5,54	6,15	<4,19	<4,19
177	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	5,73	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
178	<4,19	<4,19	4,37	<4,19	5,93	6,49	4,26	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
179	4,41	4,80	5,03	<4,19	4,49	4,67	4,69	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
180	<4,19	4,40	6,03	<4,19	<4,19	<4,19	4,39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
181	<4,19	5,69	5,94	<4,19	<4,19	<4,19	4,98	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
182	<4,49	5,52	6,70	4,58	4,94	4,91	5,87	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
183	4,77	5,85	6,68	5,31	5,26	4,49	5,99	<4,49	4,96	<4,49	<4,49
184	<4,19	6,70	7,32	<4,19	6,27	<4,19	6,51	<4,19	6,15	<4,19	<4,19
185	5,28	6,39	6,73	4,23	6,29	6,33	6,04	4,41	5,16	<4,19	<4,19

Comp. Nº	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
186	5,15	5,95	6,34	<4,19	5,63	5,69	6,06	4,78	5,40	<4,19	4,35
187	5,09	5,68	6,77	4,50	5,98	5,46	6,22	5,79	6,92	<4,19	<4,19
188	<4,19	6,20	6,64	4,90	5,56	4,98	6,05	6,29	6,24	<4,19	4,42
189	<4,19	5,29	6,05	<4,19	5,02	5,06	5,52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
190	<4,19	5,56	6,14	<4,19	<4,19	4,93	5,31	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
191	4,75	5,69	6,18	<4,19	5,42	5,00	5,80	4,88	6,35	<4,19	<4,19
192	<4,19	<4,19	4,29	<4,19	<4,19	4,81	5,03	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
193	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
194	<4,19	<4,19	6,82	<4,19	<4,19	<4,19	6,06	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
195	<4,19	<4,19	6,34	<4,19	<4,19	<4,19	<4,19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
196	5,00	6,36	6,77	5,25	5,65	5,84	6,17	4,35	5,72	<4,19	<4,19
197	5,00	6,00	6,00	4,00	<4	5,00	5,33	<4	5,00	n.d.	n.d.
198	<4	4,00	<4	<4	<4	5,00	<4	<4	<4	n.d.	n.d.
199	<4	4,50	5,00	<4	<4	5,00	<4	<4	<4	n.d.	n.d.
201	<4	6,00	6,00	<4	<4	<4	<4	<4	7,00	n.d.	n.d.
202	6,00	8,00	7,00	<4	5,67	5,00	6,33	5,00	7,00	n.d.	n.d.
203	<4	4,50	4,67	<4	<4	<4	<4	<4	<4	n.d.	n.d.
204	<4	4,50	4,67	<4	<4	<4	<4	<4	<4	n.d.	n.d.
205	<4	n.d.	<4	<4	<4	<4	<4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
206	5,33	5,00	6,00	<4	5,33	5,33	5,33	5,00	6,00	n.d.	n.d.

n. d. significa no determinado

E. Ejemplo de composición

- 5 "Principio activo" según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Ejemplo E1: solución inyectable.

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

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 H_2O y la mezcla se agita. El pH se ajusta a 7,4 con NaOH y se añaden 500 mg de NaN_3 . Se añade etanol (al 42 % v/v) y el pH se ajusta a 2,3 con HCl. Se añaden 15 mg de principio activo a 2,25 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) / etanol (42 %; pH 2,3) y la mezcla se agita y se trata con ultrasonidos. Se añaden 0,25 ml de PBS / Etanol (42 %; pH 2,3) y la mezcla se agita adicionalmente y se trata con ultrasonidos hasta que se disuelve todo en principio activo, produciendo la composición transungueal deseada.

Ejemplo E3: gotas orales

- 25 Se disuelven 500 gramos del P. A. en 0,5 l de una solución de hidróxido sódico solución y 1,5 l de polietilenglicol a 60 ~ 80 °C. Después de enfriar hasta 30 ~ 40 °C se añaden 35 l de polietilenglicol y la mezcla se agita bien. Entonces se añade una solución de 1.750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y se añaden con agitación 2,5 l de aroma de cacao y polietilenglicol c. s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una solución para gotas orales que comprende 10 mg/ml del P. A. La solución resultante se introduce en los recipientes adecuados.

Ejemplo E4: cápsulas

- 35 Se agitan conjuntamente y vigorosamente 20 gramos del P. A., 6 gramos de lauril sulfato 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. La mezcla resultante se introduce posteriormente en 1.000 cápsulas de gelatina endurecida adecuadas, que comprenden, cada una, 20 mg del principio activo.

5 Ejemplo E5: comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo del comprimido

10 Una mezcla de 100 gramos del P. A., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón se mezcla bien y a continuación se humidifica con una solución de 5 gramos de dodecil sulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla pulverulenta húmeda se tamiza, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se añaden 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. El total se mezcla bien y se comprime en comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos que contienen, cada uno, 10 mg del principio activo.

15 Recubrimiento

A una solución de 10 gramos de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añade una solución de 5 gramos de etil celulosa 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. La última solución se añade a la primera y después se añaden 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de una suspensión de color concentrada, y el total se homogeneiza. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la mezcla así obtenida con un aparato de recubrimiento.

25 Ejemplo E6: crema al 2 %

Se introducen alcohol estearílico (75 mg), alcohol cetílico (20 mg), monoestearato de sorbitano (20 mg) y miristato de isopropilo (10 mg) en un recipiente forrado de pared doble y se calientan hasta que la mezcla se funde completamente. Esta mezcla se añade a una mezcla preparada por separado de agua purificada, propilenglicol (200 mg) y polisorbato 60 (15 mg) con una temperatura de entre 70 y 75 °C mientras se usa un homogeneizador de líquidos. La mezcla resultante se deja enfriar hasta menos de 25 °C con una mezcla continua. A continuación se añaden una solución del P. A. (20 mg), polisorbato 80 (1 mg) y agua purificada c. s. ad 1 g y una solución de sulfito de sodio anhidro (2 mg) en agua purificada a la emulsión con una mezcla continua. La crema se homogeneiza y se introduce en los tubos adecuados.

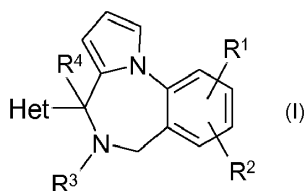
35 Ejemplo E7: crema al 2 %

Se agita una mezcla del P. A. (2 g), fosfatidil colina (20 g), colesterol (5 g) y alcohol etílico (10 g) y se calienta a 55 - 60 °C hasta su completa disolución, y se añade a una solución de metil parabeno (0,2 g), propil parabeno (0,02 g), edetato disódico (0,15 g) y cloruro de sodio (0,3 g) en agua purificada (ad 100 g) con homogeneización. Se añade hidroxipropilmetil celulosa (1,5 g) en agua purificada y la mezcla se continúa hasta que se completa el hinchamiento.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisómera de la misma, en la que,

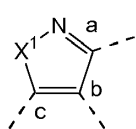
R^1 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

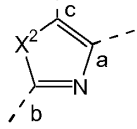
R^3 y R^4 son hidrógeno;

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

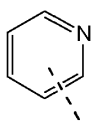
Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre



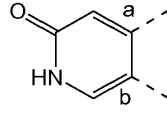
(d-1)



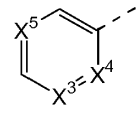
(d-2)



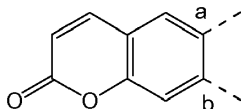
(d-3)



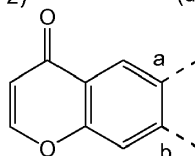
(d-4)



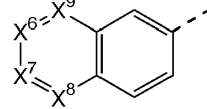
(d-5)



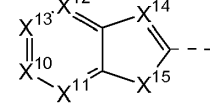
(d-6)



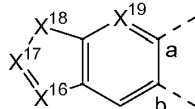
(d-7)



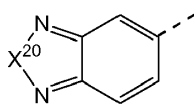
(d-8)



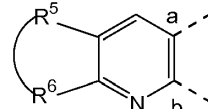
(d-9)



(d-10)



(d-11)



(d-12)

(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;

(d-4), (d-6), (d-7), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X^1 es O, S o NH;

X^2 es O o S;

X^3 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X^3 , X^4 y X^5 son N, siendo el otro CH;

X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que uno o dos de X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son N, siendo el otro CH;

X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X^{10} , X^{11} , X^{12} y X^{13} es N, siendo el otro CH;

X^{14} es CH o N;

X^{15} es NH, O o S;

X^{16} es CH o N;

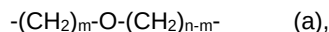
X^{17} es CH o N;

X^{18} es NH, S u O;

X^{19} es CH o N;

X^{20} es NH o S;

R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un radical bivalente $-R^5-R^6-$, con la fórmula:



-(CH₂)_s- (c), o

-CH=CH-CH=CH- (d);

- 5 en la que el radical bivalente -R⁵-R⁶- puede estar, cuando sea posible, sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y oxo;
m representa 0, 1 o 2;
n representa 2, 3 o 4;
s representa 3, 4 o 5;
- 10 en las que los radicales (d-1) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfinilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;
- 15 o una sal de adición o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable;
con la condición de que el compuesto no sea 5,6-dihidro-4-(2-piridinil)-4H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina · HCl.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el que,

- 20 X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es N, siendo el otro CH;
X¹⁵ es O o S;
R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

25 -(CH₂)_m-O-(CH₂)_{n-m}- (a),

-(CH₂)_{n-m}-O-(CH₂)_m- (b), o

-(CH₂)_s- (c);

- 30 en la que el radical bivalente -R⁵-R⁶- puede estar, cuando sea posible, sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y oxo;
m representa 0, 1 o 2;
n representa 2, 3 o 4;
s representa 3, 4 o 5.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el que,

- 40 R¹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
R³ y R⁴ son hidrógeno;
o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;
Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10), (d-11) y (d-12);
- 45 (d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;
(d-4), (d-6), (d-7), (d-10) y (d-12) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;
X¹ es O o NH;
X² es S;
X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X³, X⁴ y X⁵ son N, siendo el otro CH;
- 50 X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que uno o dos de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son N, siendo el otro CH;
X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ es N, siendo el otro CH;
- 55 X¹⁴ es CH o N;
X¹⁵ es O o S;
X¹⁶ es CH o N;
X¹⁷ es CH o N;
X¹⁸ es NH, S u O;
- 60 X¹⁹ es CH o N;
X²⁰ es NH o S;
R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente forman un radical bivalente -R⁵-R⁶-, con la fórmula:

-(CH₂)_s- (c), o

- 65 -CH=CH-CH=CH- (d);

s representa 3, 4 o 5;

en las que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1) - (d-5) y (d-8) - (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión; o una sal de adición o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el que,

R¹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;

Het es un radical monocíclico o bicíclico elegido de entre (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11);

(d-1) y (d-2) están unidos al resto de la molécula con un enlace en la posición a, b o c;

(d-10) está unido al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X¹ es O o NH;

X² es S;

X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente dos de X³, X⁴ y X⁵ son N, siendo el otro CH;

X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que exactamente uno de X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ es N, siendo el otro CH;

X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que como máximo uno de X¹⁰, X¹¹, X¹² y X¹³ es N, siendo el otro CH;

X¹⁴ es CH o N;

X¹⁵ es O o S;

X¹⁶ es CH o N;

X¹⁷ es CH o N;

X¹⁸ es NH, S u O;

X¹⁹ es CH o N;

X²⁰ es NH o S;

en las que los radicales (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-1), (d-2), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-10) y (d-11) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión;

o una sal de adición o un solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el que,

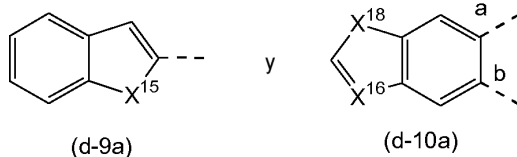
R¹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un enlace;

Het se elige de entre



(d-10a) está unido al resto de la molécula con un enlace en la posición a o b;

X¹⁵ es O o S; X¹⁶ es CH o N;

X¹⁸ es NH, S u O;

en las que los radicales (d-9a) y (d-10a) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-9a) y (d-10a) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que Het es (d-9a);

en el que el radical (d-9a) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que el radical (d-9a) no esté sustituido en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que

R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un enlace.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que en el que R^1 o R^2 está en la posición 7 y es distinto a hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Het se elige de entre (d-3), (d-9) y (d-10);

en el que los radicales (d-3), (d-9) y (d-10) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-3), (d-9) y (d-10) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Het se elige de entre (d-9) y (d-10);

en el que los radicales (d-9) y (d-10) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfinilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo; con la condición de que los radicales (d-9) y (d-10) no estén sustituidos en las posiciones α al átomo de carbono de unión.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o en la prevención de una infección fúngica.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* 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 marneffe*; *Blastoschizomyces*.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.