

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 881**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/74** (2006.01)

**C07D 215/46** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 33/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2011 PCT/EP2011/066806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12041873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011 E 11761595 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2621903**

54 Título: **Compuestos de N-heteroarilo**

30 Prioridad:

**30.09.2010 US 388466 P**  
**29.09.2010 EP 10181553**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.07.2017**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)**  
**Wim de Körverstraat 35**  
**5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**BERGER, MICHAEL;**  
**KERN, CHRISTOPHER;**  
**ECK, MARKO y**  
**SCHRÖDER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 622 881 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**

Compuestos de N-heteroarilo

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de N-heteroarilo novedosos que son útiles como medicamentos, la preparación de dichos compuestos y el uso de dichos compuestos. Preferentemente, el medicamento se puede usar para el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones por helmintos y especialmente para el tratamiento de parásitos, tales como los provocados mediante infecciones por helmintos. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos para preparar medicamentos y tratamientos que comprenden la administración de los compuestos a animales que precisan dichos tratamientos. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden los compuestos.

**15 Antecedentes de la invención**

Las enfermedades parasitarias en animales provocan sufrimiento sustancial y pérdidas económicas en todo el mundo. Así pues, el tratamiento de las infecciones parasitarias siendo un esfuerzo global importante. Los organismos causantes incluyen helmintos, tales como nematodos, cestodos, y trematodos. Estos organismos pueden infectar, por ejemplo, el estómago, el tracto intestinal, el sistema linfático, tejidos musculares, riñón, hígado, pulmones, corazón, y cerebro de animales.

Existen muchos fármacos conocidos (o "agentes antihelmínticos") disponibles para tratar las diversas infecciones por parásitos helmínticos, véase, por ejemplo, McKellar, Q.A., et al., "Veterinary anthelmintics: old and new," Review: Trends in Parasitology, 20(10), 456-61 (octubre 2004). Estos agentes antihelmínticos tratan específicamente cualquier infección por nematodos, cestodos o trematodos o tienen un amplio espectro antihelmíntico. Un ejemplo de agente antihelmíntico con único efecto sobre cestodos (tenia) es prazicuantel. Algunos compuestos nematicidas primarios como fenbendazol, mebendazol, oxfendazol, albendazol tienen un espectro más amplio que los nematodos y tratan también infecciones por cestodos. Closantel, rafoxanida y tricalbendazol son ejemplos de compuestos específicos para el tratamiento de las infecciones por trematodos.

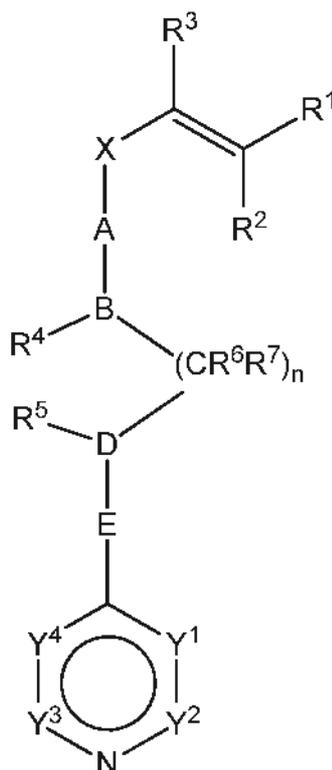
Aunque se pueden tratar muchas infecciones parasitarias con fármacos conocidos, el desarrollo evolutivo de resistencia por parte de los parásitos puede convertir a dichos fármacos en obsoletos con el tiempo, véase, por ejemplo, Jabbar, A., et al., "Anthelmintic resistance: the state of play revisited," Life Sciences, 79, 2413-31 (2006). Además, los fármacos conocidos pueden tener otras deficiencias, tales como espectro de actividad limitado y necesidad de tratamientos repetidos.

En el documento WO 2008/028689 A1 se describen determinadas N-(1-ftalazin-1-ilpiperidin-4-il)-amidas como moduladores del receptor EP2. El documento WO 2008/028691 A1 divulga determinadas N-(1-hetaril-piperidin-4-il)(het)arilamidas como receptores EP2.

Existe todavía una necesidad de nuevos medicamentos, tales como agentes antiparasitarios para garantizar un tratamiento seguro, eficaz, y apropiado de una amplia gama de infecciones parasitarias por helmintos durante un largo período de tiempo.

**45 Sumario de la invención**

En resumen, la presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar generalmente como medicamento para animales. Los compuestos corresponden en cuanto a estructura a la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o profármacos



Fórmula (I)

, en la que

- 5 R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, acilo o alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloxi  
R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo  
o R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que uno o ambos de dichos grupos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo,  
n es un número entero de 1 a 3,  
X es un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo,  
A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
20 E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
35 Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

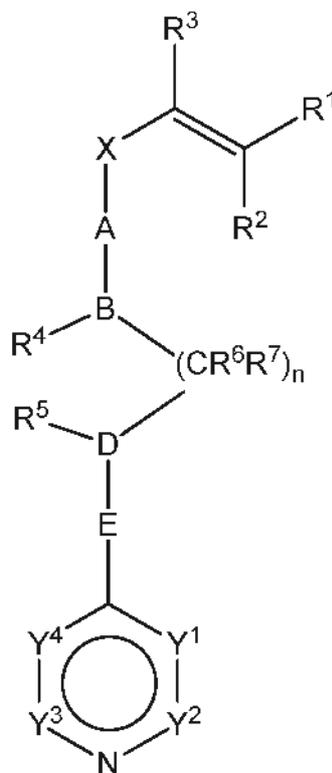
Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 5 Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,  
 tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,  
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 10 alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-  
 dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,  
 tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquiltio, Haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,  
 15 alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo,  
 alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-  
 dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 20 Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano  
 tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo  
 sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo,  
 y en la que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I a) o una de sus sales  
 30 farmacéuticamente aceptables, solvatos o N-óxidos



Fórmula (Ia)

en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio,

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiltio cicloalquilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-(cicloalquil)amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, cicloalquilamino-cicloalquilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalcoxi carbonilo, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R<sup>1</sup> es fenilo, furanilo, imidazolinilo, o tiofenilo, en la que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo y halógeno, preferentemente flúor, R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiltio cicloalquilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-(cicloalquil)amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, cicloalquilamino-cicloalquilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalcoxi carbonilo, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R<sup>1</sup> es fenilo, furanilo, imidazolinilo, o tiofenilo, en la que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo y halógeno, preferentemente flúor, preferentemente R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno, R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo o acilo, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloxi, R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan conjuntamente un grupo oxo o un grupo tioxo, o R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que uno o ambos de dichos grupos alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, n es un número entero de 1 a 3, X es un grupo carbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo, A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

5 o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo, y en la que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno para tratar una infección helmíntica.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos, N-óxidos, sales y sus profármacos farmacéuticamente aceptables se denominan en lo sucesivo en la presente memoria de forma conjunta "compuesto(s) de acuerdo con la presente invención".

15 El uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I a) y sus solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables se denomina en lo sucesivo en la presente memoria "uso de acuerdo con la invención". Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I a) se denominan en la presente memoria "compuesto(s) correspondiente(s) al uso de acuerdo con la invención".

20 La presente invención se refiere, en parte, a un compuesto novedoso de fórmula (I) y a sus solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables, y a su uso como un medicamento, preferentemente un medicamento para animales, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones helmínticas en animales. La presente invención también se refiere, en parte, al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y sus solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección que incluye enfermedades provocadas por dichas infecciones (por ejemplo, parasitosis provocadas por una infección helmíntica) en animales.

25 La presente invención también se refiere, en parte, a métodos de preparación de compuestos de N-heteroarilo novedosos, y a sus intermedios. Las realizaciones preferidas especificadas en la presente memoria descriptiva para los compuestos representan igualmente realizaciones preferidas para los intermedios.

30 La presente invención también se refiere, en parte, a composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas comprenden a) al menos un compuesto de N-heteroarilo de acuerdo con la presente invención, y b) al menos un excipiente, y/o al menos un compuesto activo (preferentemente un compuesto antihelmíntico) que difiere en cuanto a estructura del componente a).

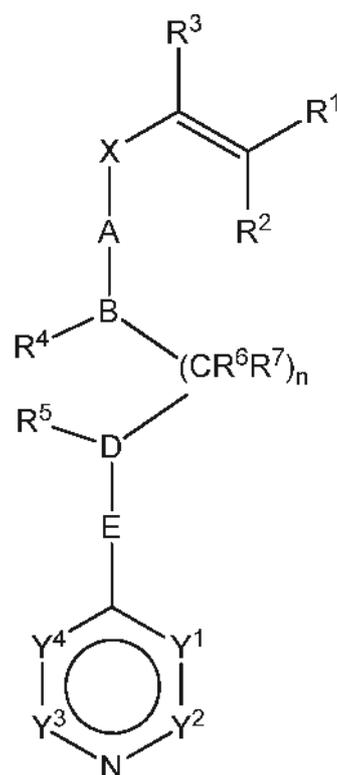
35 La presente invención también se refiere, en parte, a un kit. El kit comprende al menos un compuesto de N-heteroarilo de acuerdo con la presente invención. Además, el kit comprende al menos otro componente, tal como otro ingrediente (por ejemplo, un excipiente o un principio activo), y/o un aparato para combinar el compuesto con otro ingrediente, y/o un aparato para administrar el compuesto, y/o una herramienta de diagnóstico.

40 Ventajas adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la lectura de la presente memoria descriptiva.

#### Descripción detallada de realizaciones preferidas

#### 45 **Compuestos de acuerdo con la presente invención**

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (Ib) y solvatos, N-óxidos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables y a su uso como medicamento.



Fórmula (Ib)

"D:\Abril17\media\image3.png" \\* MERGEFORMATINET

En los compuestos de fórmula (Ib) los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

- 5 R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- 15 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo o acilo
- R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloxi
- 20 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo,  
o R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que uno o ambos de dichos grupos alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo,  
n es un número entero de 1 a 3
- X es un grupo carbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo,
- A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- 30 E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano
- 35

tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo, y en la que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno.

Para un compuesto de fórmula (I), los radicales, índices y grupos pueden tener el siguiente significado adicional (que conduce a los compuestos referidos a continuación en "compuesto(s) adicional(es)"):

Un primer compuesto adicional en el que R<sup>1</sup> es SF<sub>5</sub>, un segundo compuesto adicional en el que X es tiocarbonilo y un tercer compuesto adicional en el que R<sup>1</sup> es SF<sub>5</sub> y X es tiocarbonilo.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, R<sup>1</sup> puede ser alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, R<sup>5</sup> es alquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, Y<sup>1</sup> es C en la que C está sustituido con R<sup>12</sup> que es un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o Cicloalquilo, o Cicloalquiloxi, o Cicloalquilamino, o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(Cicloalquilo)amino, o Cicloalquiltio o haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, Y<sup>2</sup> es C en la que C está sustituido con R<sup>13</sup> que es un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o Cicloalquilo, o Cicloalquiloxi, o Cicloalquilamino, o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(Cicloalquil)amino, o Cicloalquiltio o haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, Y<sup>3</sup> es C en la que C está sustituido con R<sup>14</sup> que es un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o Cicloalquilo, o Cicloalquiloxi, o Cicloalquilamino, o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(Cicloalquilo)amino, o Cicloalquiltio o haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Para un compuesto adicional siguiente de cualquiera de los compuestos adicionales anteriores o siguientes, Y<sup>4</sup> es C en la que C está sustituido con R<sup>15</sup> que es un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o Cicloalquilo, o Cicloalquiloxi, o Cicloalquilamino, o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(Cicloalquilo)amino, o Cicloalquiltio o haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ib) y los compuestos adicionales también se incluyen en la expresión "compuestos de acuerdo con la presente invención".

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y solvatos, N-óxidos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables y a su uso como medicamento. En los compuestos de fórmula (I) los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

preferentemente átomos de flúor

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno.

X es un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo.

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno.

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, acilo o alquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloxi. Preferentemente, R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno.

20 Como alternativa, R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, donde uno o ambos de dichos grupos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo.

25 Si R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, se forma un compuesto espiro, en el que dichos grupos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> son preferentemente grupos etileno. Uno o ambos de dichos grupos alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo.

30 El grupo (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> representa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con R<sup>7</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y/o con R<sup>6</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente el grupo (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> representa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 La subestructura A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de 3 a 7 átomos de cadena, preferentemente de 4 a 6, átomos de carbono. En una realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de etilendiamina, propilendiamina y butilendiamina, que está sin sustituir o sustituida como se ha definido en la fórmula (I) anterior.

45 En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de semicarbazida con B(R<sup>4</sup>), D(R<sup>5</sup>) y E son NH, siendo A un enlace, n = 1, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman un grupo oxo.

En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de semicarbazida con B(R<sup>4</sup>), D(R<sup>5</sup>) y A son NH, E es un enlace, n = 1, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman un grupo oxo.

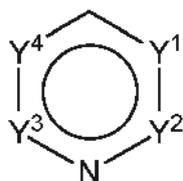
50 En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de tiosemicarbazida con B(R<sup>4</sup>), D(R<sup>5</sup>) y E son NH, siendo A un enlace, n = 1, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman un grupo tioxo.

En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de tiosemicarbazida con B(R<sup>4</sup>), D(R<sup>5</sup>) y A son NH, E es un enlace, n = 1, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman un grupo tioxo.

55 En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de etilamina o propilamina siendo A y E un enlace, B es N, D(R<sup>5</sup>) es CH<sub>2</sub>, CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, y n = 1 o 2.

El número entero n es de 1 a 3, y es preferentemente 2. Si n es mayor que 1, los grupos CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> pueden ser idénticos o diferentes.

60 El grupo de la fórmula (A) en la fórmula (I) y la fórmula (II)



Fórmula (A)

5 representa un sistema de anillo mono- o policíclico heterocíclico. Se obtiene un sistema de anillo monocíclico si los átomos de carbono/nitrógeno Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> están sin sustituir o sustituidos pero no están juntos. Se obtiene un sistema de anillo policíclico si cualquiera de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se unen o si Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen o tanto Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> como Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen.

10 Un sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> es un sistema de anillo saturado o no saturado (por ejemplo, un sistema de anillo aromático). El propio sistema de anillo es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo, en el que el número de átomos de anillo incluye Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>. El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos de anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, siendo los sustituyentes preferidos uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, radicales seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 Un sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> es un sistema de anillo saturado o no saturado (por ejemplo, un sistema de anillo aromático). El propio sistema de anillo es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo, en el que el número de átomos de anillo incluye Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup>. El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos de anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, siendo los sustituyentes preferidos uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, radicales seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Se pretende que la mención de las realizaciones anteriores del sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> englobe todas las combinaciones de las realizaciones preferidas, incluyendo, pero sin limitarse a, un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado con 4 a 10 átomos de anillo, uno, dos o tres sustituyentes escogidos entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, que están sin sustituir o sustituidos con uno o dos radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un sistema de anillo monocíclico, bicíclico insaturado con 5 a 6 átomos de anillo, uno o dos heteroátomos, que están no sustituidos, etc.

30 El grupo de fórmula (A) preferentemente representa un grupo piridina (Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son C), pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopiridina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofuropiridina, 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridina, furopirimidina, piridazina o cinolina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

50 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina (preferentemente, un grupo piridina, pirimidina o quinolina), donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocixarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo pirimidina, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida de todas las realizaciones de los compuestos de acuerdo con la invención tal y como se describe en la presente memoria, en el grupo de fórmula (A) no más de uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representa un átomo de halógeno, más preferentemente el grupo de fórmula (A) contiene no más de un átomo de halógeno en total.

Preferentemente al menos dos de A, B, D y E contienen un átomo de nitrógeno. Más preferentemente, al menos uno de A y B y al menos uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno, incluso más preferentemente uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

En algunas realizaciones, cualquiera de A, B, D y E contiene un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones cada uno de A, B y D, o cada uno de A, B y E, o cada uno de A, D y E, o cada uno de B, D y E contiene un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones cada uno de A y D, o cada uno de B y E, o cada uno de B y D contiene un átomo de nitrógeno.

En algunas realizaciones B es N, D es N y cada uno de A y E es un enlace. En otras realizaciones A es NR<sup>8</sup>, B es CR<sup>10</sup>, D es N, y E es un enlace, o A es NR<sup>8</sup>, B es N, D es N y E es un enlace, o A es un enlace, B es N, D es N y E es NR<sup>9</sup>, o A es un enlace, B es N, D es CR<sup>11</sup> y E es NR<sup>9</sup>, donde R<sup>8</sup> a R<sup>11</sup> son como se han definido anteriormente.

En un compuesto preferido de fórmula (I)

R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

R<sup>2</sup> es hidrógeno,

R<sup>3</sup> es hidrógeno,

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo o alquiloicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

X es un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo,

Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo,

alcocixarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,

tiol, hidróxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

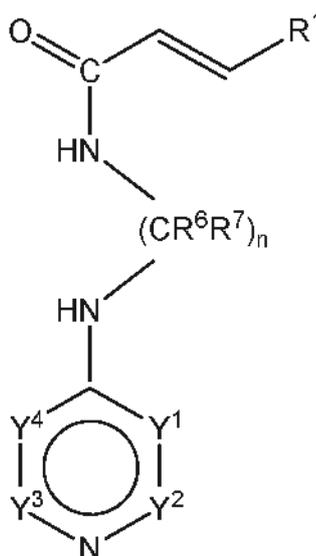
aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-

5 dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Cicloalquilo, cicloalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,  
tiol, hidroxil, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,  
10 alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo,  
alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-

15 dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano  
tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo  
sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo,  
20 y en la que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno.

Un compuesto preferido tiene la fórmula (II),



Fórmula (II)

25 en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los radicales  
está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor,  
30 por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo  
35 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo fenilo está opcionalmente  
sustituido con hidroxil o alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo,  
hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo,  
aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-  
40 C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente R<sup>6</sup>  
es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluso más preferentemente hidrógeno,

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
n es 2 o 3, preferentemente 2,

- Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, Y<sup>2</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>3</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>4</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo,
- o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

En un compuesto preferido de fórmula (II)

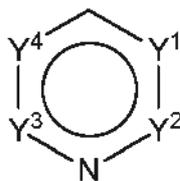
- R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los radicales está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,
- Y<sup>1</sup> es C o N, en la que C está sustituido con R<sup>12</sup> que es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>2</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>13</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>3</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>14</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Cicloalquilo, Cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>4</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>15</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

En un compuesto preferido de fórmula (I) o (II)

- R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>7</sup> es hidrógeno,  
X es un grupo carbonilo,  
n es 2,  
El grupo de fórmula (A) representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, más preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.
- En otro compuesto preferido de fórmula (I) o (II)  
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor.

En otro compuesto preferido de fórmula (II) el grupo de fórmula (A)

60



Fórmula (A)

representa un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopirimidina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofupiridina, 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridina, fupirimidina, piridazina o cinolina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina (preferentemente, un grupo piridina, pirimidina o quinolina), donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y preferentemente seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo pirimidina, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

#### 50 **Uso de acuerdo con la presente invención**

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) y solvatos, N-óxidos y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos para el tratamiento de una infección helmíntica. En los compuestos de fórmula (Ia), los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

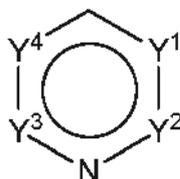
R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alqueno C<sub>2</sub>-



En otra realización preferida, A-B(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-D(R<sup>5</sup>)-E representa una cadena de etilamina o propilamina siendo A y E un enlace, B es N, D(R<sup>5</sup>) es CH<sub>2</sub>, CH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, y n = 1 o 2.

5 El número entero n es de 1 a 3, y es preferentemente 2. Si n es mayor que 1, los grupos CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> pueden ser idénticos o diferentes.

El grupo de la fórmula (A) en la fórmula (Ia)



Fórmula (A)

10 representa un sistema de anillo mono- o policíclico heterocíclico. Se obtiene un sistema de anillo monocíclico si los átomos de carbono/nitrógeno Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> están sin sustituir o sustituidos pero no están juntos. Se obtiene un sistema de anillo policíclico si cualquiera de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se unen o si Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen o tanto Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> como Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen.

15 Un sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> es un sistema de anillo saturado o no saturado (por ejemplo, un sistema de anillo aromático). El propio sistema de anillo es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo, en el que el número de átomos de anillo incluye Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>. El sistema de anillo opcionalmente  
20 contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos de anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, siendo los sustituyentes preferidos uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, radicales seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Un sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> es un sistema de anillo saturado o no saturado (por ejemplo, un sistema de anillo aromático). El propio sistema de anillo es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, preferentemente monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo, en el que el número de átomos de anillo incluye Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup>. El sistema de anillo opcionalmente  
30 contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos de anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, siendo los sustituyentes preferidos uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, radicales seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 Se pretende que la mención de las realizaciones anteriores del sistema de anillo formado por medio de unión de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> englobe todas las combinaciones de las realizaciones preferidas, incluyendo, pero sin limitarse a, un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado con 4 a 10 átomos de anillo, uno, dos o tres sustituyentes escogidos entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, que están sin sustituir o sustituidos con uno o dos radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un sistema de anillo monocíclico, bicíclico  
40 insaturado con 5 a 6 átomos de anillo, uno o dos heteroátomos, que están no sustituidos, etc.

El grupo de fórmula (A) preferentemente representa un grupo piridina (Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son C), pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopiridina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofuropiridina, 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridina, furopirimidina, piridazina o cinolina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.  
45  
50

En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.  
55

- 5 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina (preferentemente, un grupo piridina, pirimidina o quinolina), donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 10 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo pirimidina, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 25 En otra realización preferida de todas las realizaciones del uso de acuerdo con la invención, en el grupo de fórmula (A) no más de uno de R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representa un átomo de halógeno, más preferentemente el grupo de fórmula (A) contiene no más de un átomo de halógeno en total.
- 30 Preferentemente al menos dos de A, B, D y E contienen un átomo de nitrógeno. Más preferentemente, al menos uno de A y B y al menos uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno, incluso más preferentemente uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.
- 35 En algunas realizaciones, cualquiera de A, B, D y E contiene un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones cada uno de A, B y D, o cada uno de A, B y E, o cada uno de A, D y E, o cada uno de B, D y E contiene un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones cada uno de A y D, o cada uno de B y E, o cada uno de B y D contiene un átomo de nitrógeno.
- 40 En algunas realizaciones B es N, D es N y cada uno de A y E es un enlace. En otras realizaciones A es NR<sup>8</sup>, B es CR<sup>10</sup>, D es N, y E es un enlace, o A es NR<sup>8</sup>, B es N, D es N y E es un enlace, o A es un enlace, B es N, D es N y E es NR<sup>9</sup>, o A es un enlace, B es N, D es CR<sup>11</sup> y E es NR<sup>9</sup>, donde R<sup>8</sup> a R<sup>11</sup> son como se han definido anteriormente.
- 45 En un compuesto preferido de fórmula (Ia)
- 50 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 55 R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo,  
(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> es un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 60 A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo
- 65

sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

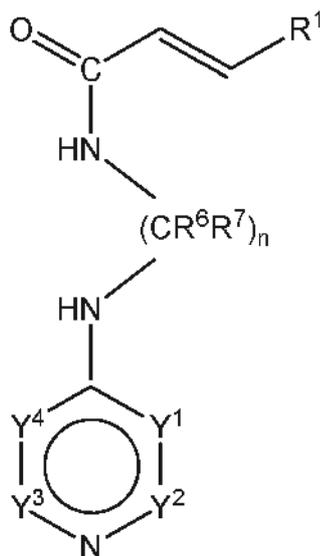
Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo,

y en la que dos de A, B, D y E contienen un átomo de nitrógeno y al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno, preferentemente B y D representan un átomo de nitrógeno y A y E son un enlace.

Un compuesto preferido para uso de acuerdo con la invención tiene la fórmula (II) como se representa inmediatamente a continuación,



Fórmula (II)

en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los radicales está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluso más preferentemente hidrógeno,

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,  
n es 2 o 3, preferentemente 2,

Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, fenilo,

Y<sup>2</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>3</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>4</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, fenilo,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

En un compuesto preferido de fórmula (IIa)

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la que cada uno de los radicales está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,

Y<sup>1</sup> es C o N, en la que C está sustituido con R<sup>12</sup> que es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

Y<sup>2</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>13</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

Y<sup>3</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>14</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

Y<sup>4</sup> es C, en la que C está sustituido con R<sup>15</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5- o 6.

En un compuesto preferido de fórmula (Ia) o (IIa)

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

R<sup>7</sup> es hidrógeno,

X es un grupo carbonilo,

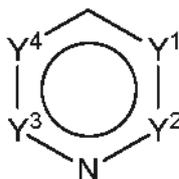
n es 2,

El grupo de fórmula (A) representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, más preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

En otro compuesto preferido de fórmula (Ia) o (IIa)

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor.

En otro compuesto preferido de fórmula (IIa) el grupo de fórmula (A)



Fórmula (A)

5 representa un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopirimidina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofuropiridina, 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridina, furopirimidina, piridazina o cinolina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina (preferentemente, un grupo piridina, pirimidina o quinolina), donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, en el que cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y preferentemente seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano, o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 En otra realización preferida, el grupo de fórmula (A) es un grupo pirimidina, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

#### 50 Sales, solvatos, N-óxidos y profármacos

Una sal de los compuestos de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), u otro compuesto puede resultar ventajoso debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades; propiedades cristalinas; y/o solubilidad deseada en agua, aceite, u otro disolvente. En algunos casos, se puede usar una sal como coadyuvante en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto. Normalmente se pueden formar sales de ácido y base por medio, por ejemplo, de mezcla del compuesto con un ácido o una base, respectivamente, usando diversos métodos conocidos en la técnica. En el sentido de que una sal del compuesto se destina a administración *in vivo* (es decir, a un animal) para ventaja terapéutica, la sal es farmacéuticamente aceptable.

Las sales también pueden ser útiles en la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar determinados intermedios de manera ventajosa en forma de sus sales en el proceso de preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

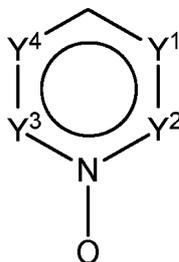
5 En general, se puede preparar una sal de adición de ácidos haciendo reaccionar un compuesto de base libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico. Con frecuencia, los ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados para preparar sales (farmacéuticamente aceptables) incluyen, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y ácido fosfórico. Con frecuencia, los ejemplos de ácidos orgánicos apropiados para preparar sales (farmacéuticamente aceptables) incluyen, por ejemplo, clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica, y sulfónica de ácidos orgánicos. Con frecuencia, los ejemplos específicos de ácidos orgánicos incluyen ácido cólico, sórbico, laúrico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, ácido tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, aril carboxílico (por ejemplo, benzoico), ácido antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (por ejemplo, etanosulfónico), arilsulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico,  $\beta$ -hidroxibutírico, galactárico, galactourónico, adípico, algínico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfúico, glicohéptanoico, glicerofósico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, tiociánico, tosílico, y undecanoico. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la sal comprende una sal de trifluoroacetato, mesilato, o tosilato. En otras realizaciones, la sal comprende una sal de ácido clorhídrico.

En general, se puede preparar una sal de adición de bases haciendo reaccionar un compuesto de ácido libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales de adición de bases pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas, por ejemplo, incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales de metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden ser de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Por ejemplo, se puede mezclar un compuesto de ácido libre con un hidróxido de sodio para formar dicha sal de adición de bases. Las sales orgánicas pueden estar formadas por aminas, tales como trietilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden someter a cuaternización con agentes tales como haluros de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, y cloruros de butilo, bromuros, y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo, bromuros, y yoduros), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

35 Se puede formar un solvato de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), u otro compuesto mediante agregación de dicho compuesto de fórmula (I) con moléculas de disolvente tales como agua, alcoholes, por ejemplo etanol, disolventes aromáticos, tales como tolueno, éteres, disolventes orgánicos halogenados, tales como diclorometano, preferentemente en una proporción definida en peso.

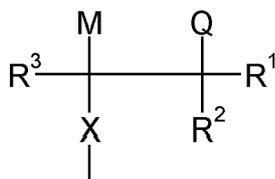
40 Se puede formar un N-óxido de un compuesto de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), u otro compuesto mediante oxidación de un átomo de N en una amina o un heterociclo de N tal como piridina mediante agentes de oxidación tales como peróxido de hidrógeno, perácidos o agentes de oxidación inorgánicos tales como peroximonosulfato de potasio (oxona). En N-óxidos preferidos se oxida un átomo de nitrógeno en el grupo de fórmula (A), más preferidos son N-óxidos en los que se oxida el átomo de nitrógeno en la posición para:

45



La presente invención también divulga derivados de profármacos de los compuestos de fórmula (I) y (Ib). El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto parental de fórmula (I) o (Ib). *In vivo* significa que en el caso del, por ejemplo, tratamiento de la infección parasitaria, esta transformación puede ocurrir en el organismo hospedador y/o el parásito. Se conocen bien diversas formas de profármacos en la técnica. Por ejemplo, si el grupo de fórmula (A) representa una piridina, es posible formar sales de piridinio tales como, por ejemplo, sales de aciloxialquilpiridinio, que puede ofrecer ventajas en términos de solubilidad mayor para las formas de dosificación parentales, que se describen en S. K. Davidsen et al., J. of Med. Chem. 37 4423-4429 (1994). Otros ejemplos de profármacos posibles son compuestos que forman el doble enlace presente en la fórmula (I) y (Ib) mediante eliminación de un compuesto precursor saturado:

55



La eliminación de MQ genera compuestos de fórmula (I) o (Ib). Si M es hidrógeno, este tipo de eliminación también se conoce en la técnica como reacción de retro-Michael o adición de retro-Michael. Los ejemplos de dichas reacciones de retro-Michael que ocurren *in vivo* para generar compuestos insaturados se describen en, por ejemplo, S. C. Alley, *Bioconjugate Chem.* 19, 759-765 (2008); D. Lopez, Abstracts of Papers, 231st National Meeting, Atlanta, GA, Estados Unidos, 26-30 de marzo, 2006, MEDI-292.

### Isómeros

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, sus intermedios y los compuestos correspondientes al uso de acuerdo con la invención, pueden existir en varias formas isoméricas. Una referencia a un compuesto de acuerdo con la presente invención, y uno de sus intermedios o un compuesto correspondiente al uso de acuerdo con la invención incluye todas las posibles formas isoméricas de dicho compuesto.

En algunas realizaciones, dichos compuestos pueden tener dos o más isómeros, tales como isómeros ópticos o isómeros conformacionales. Por ejemplo, Los compuestos pueden tener una configuración *cis* o *trans* en el enlace doble  $-\text{CXR}^3=\text{CR}^1\text{R}^2$ . En algunas realizaciones preferidas, dicho compuesto tiene la configuración (E), en otras realizaciones, el compuesto tiene la configuración (Z). En una realización preferida los compuestos tienen la configuración (E). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II), los compuestos de la Tabla A en los que  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  y los compuestos de la Tabla B exhiben configuración (E).

A menos que se indique lo contrario, una estructura de compuesto que no indique una conformación particular se pretende que englobe composiciones de todos los isómeros conformacionales posibles del compuesto, así como composiciones que comprenden menos que todos los isómeros conformacionales posibles. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto quiral. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto no quiral.

Compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones helmínticas

Esta sección pertenece a compuestos de acuerdo con la invención y compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención. Los compuestos y, cuando sea aplicable, los solvatos, N-óxidos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar generalmente como medicamento para animales. En algunas realizaciones de la presente invención, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra para tratar infecciones parasitarias (por ejemplo, infecciones helmínticas) de un animal (o preparar un medicamento para tratar infecciones tales como infecciones parasitarias de un animal). En una realización, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra para tratar parásitos en un animal (o preparar un medicamento para tratar parásitos en un animal). El uso de acuerdo con la invención va destinado a tratar infecciones helmínticas.

La expresión "infección (parasitaria)" incluye afecciones asociadas o provocadas por uno o más patógenos; donde dichas afecciones incluyen afecciones clínicas (parásitos) y afecciones sub-clínicas. La expresión "tratamiento de infección parasitaria" incluye de este modo tanto el tratamiento de parásitos como el tratamiento de afecciones sub-clínicas. El tratamiento de la infección parasitaria generalmente implica la supresión de los peligros del parásito (por ejemplo, helminto) en el animal por debajo del nivel en el cual tiene lugar la pérdida económica.

Normalmente, las afecciones sub-clínicas son afecciones que no conducen directamente a síntomas clínicos en el animal infectado por el parásito pero que conducen a pérdidas económicas. Dichas pérdidas económicas pueden ser, por ejemplo, por depresión del crecimiento en animales jóvenes, menor eficiencia de alimentación, menor aumento de peso en animales de producción de carne, menor producción de leche en rumiantes, menor producción de huevos en gallinas ponedoras, o menor producción de lana en ovejas.

El término "parásitos" se refiere a afecciones patológicas que se manifiestan clínicamente y a enfermedades asociadas a, o provocadas por, una infección por uno o más parásitos, tal como, por ejemplo, gastroenteritis parasitaria o anemia en rumiantes, por ejemplo ovejas y cabras o cólicos en caballos.

En general, la prevención o tratamiento de la infección parasitaria que incluye parásitos se logra mediante administración de uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la invención para tratar una infección parasitaria tal como una infección helmíntica, siendo el último tratamiento el único tratamiento de uso de acuerdo con la invención.

5 De este modo, la invención proporciona un método de tratamiento de una infección (parasitaria) tal como una infección helmíntica, incluyendo parásitos, que comprende administrar al animal una cantidad antiparasitariamente, preferentemente antihelmínticamente, eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, o cuando resulta aplicable, un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención. Preferentemente, se  
10 tratan infecciones por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente infecciones por nematodos.

"Tratamiento de infecciones (parasitarias)" incluye tratar parásitos y significa inhibir de forma parcial o completa el desarrollo de infecciones (parasitarias) de un animal susceptible de infección (parasitaria), reducir o eliminar por completo los síntomas o infecciones de un animal que tiene infecciones, y/o curar parcial o completamente infecciones  
15 de un animal que tiene infecciones. Esto se puede lograr aliviando o reduciendo los números de patógenos tales como números de parásitos en un animal.

El efecto de los compuestos de acuerdo con la presente invención o el uso de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida, y/o adulticida o una combinación de los mismos. El efecto se puede manifestar por sí mismo directamente, es decir, matando los parásitos bien de forma inmediata o después de transcurrir cierto tiempo, por ejemplo cuando tiene lugar la muda, o mediante la destrucción de sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos depositados y/o la tasa de incubación. Como alternativa, el parásito no se mata sino que se paraliza y posteriormente se arrastra o excreta por parte del animal hospedador.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona de este modo una composición farmacéutica que comprende una cantidad antihelmínticamente eficaz de uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones helmínticas de animales. Una "cantidad eficaz" es la cantidad de un compuesto que se requiere para aliviar o reducir el número de parásitos de un animal, y/o inhibir el desarrollo de infecciones parasitarias en un animal, de forma total o parcial.

35 Esta cantidad se determina de forma sencilla mediante observación o detección de la cantidad de patógeno, tal como la cantidad de parásito, antes y después de la puesta en contacto de la muestra de patógenos, tales como parásitos, incluyendo sus estadios, con el compuesto de acuerdo con la presente invención, directa y/o indirectamente, por ejemplo, mediante la puesta en contacto de artículos, superficies, follaje, o animales con el compuesto, por ejemplo, se reduce el recuento de parásitos, tras una primera administración, en una cantidad que varía de 5 % a  
40 aproximadamente 100 %.

Esto se puede evaluar mediante el recuento de parásitos (especialmente helmintos) directamente tras necropsia del animal hospedador.

45 La reducción de la cantidad de parásitos, especialmente parásitos helmínticos gastrointestinales, como alternativa, se puede medir de forma indirecta mediante el recuento de huevos o larvas diferenciales en las heces. En este caso, la cantidad eficaz del compuesto viene determinada por la reducción del número de larvas o huevos de helmintos excretados en las heces del animal tratado antes y después del tratamiento. Para una administración *in vivo*, el compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra preferentemente a un animal en una cantidad eficaz  
50 que es sinónimo de "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad antihelmínticamente eficaz".

Una sola administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención normalmente resulta suficiente para tratar una infección parasitaria, tal como una infección helmíntica, preferentemente una infección por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente,  
55 una infección por nematodos. Aunque normalmente se prefiere dicha dosis individual, se contempla que se pueden usar dosis múltiples. Cuando se administra el compuesto por vía oral, la dosis total para tratar una enfermedad tal como una infección helmíntica es generalmente mayor que aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal del animal tratado). En algunas de dichas realizaciones, la dosis total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg,  
60 de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Para ovejas, por ejemplo, la dosis es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg. El mismo intervalo de dosis puede resultar apropiado para otras vías de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa el mismo intervalo de dosis para la administración subcutánea. La dosis deseada, sin embargo, puede ser menor en algunos casos cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención  
65 se administra por vía intravenosa.

Si el compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención se administra por vía parenteral por medio de una inyección, la concentración del compuesto en la forma de dosificación preferentemente es suficiente para proporcionar la cantidad terapéuticamente eficaz deseada del compuesto en un volumen que es aceptable para la administración parenteral.

5 Los factores que afectan a la dosificación preferida pueden incluir, por ejemplo, la infección de la especie de parásito a tratar y los estadios de desarrollo de los parásitos, el tipo (por ejemplo, la especie y variedad), la edad, el tamaño, el sexo, la dieta, la actividad, y el estado general del animal infectado; la vía de dosificación; consideraciones farmacológicas, tales como actividad, eficacia, la farmacocinética, y los perfiles toxicológicos de la composición particular administrada; y si el compuesto se administra como parte de una combinación de principios activos. Así pues, la cantidad preferida del compuesto puede variar, y, por lo tanto, se puede desviar de las dosificaciones típicas explicadas con anterioridad. La determinación de dichos ajustes de administración generalmente se encuentra dentro de la experiencia de los expertos en la materia.

15 En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la presente invención se usan para tratar una infección helmíntica, tal como una infección provocada por uno o más helmintos escogidos entre el grupo que consiste en a) cestodos: por ejemplo, *Anaplocephala* spp.; *Dipylidium* spp.; *Diphyllobothrium* spp.; *Echinococcus* spp.; *Moniezia* spp.; *Taenia* spp.; b) trematodos por ejemplo *Dicrocoelium* spp.; *Fasciola* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Schistosoma* spp.; o  
20 c) nematodos, por ejemplo *Ancylostoma* spp.; *Anecator* spp.; *Ascaridia* spp.; *Ascaris* spp.; *Brugia* spp.; *Bunostomum* spp.; *Capillaria* spp.; *Chabertia* spp.; *Cooperia* spp.; *Cyathostomum* spp.; *Cylicocyclus* spp.; *Cylicodontophorus* spp.; *Cylicostephanus* spp.; *Craterostomum* spp.; *Dictyocaulus* spp.; *Dipetalonema* spp.; *Dirofilaria* spp.; *Dracunculus* spp.; *Enterobius* spp.; *Filaroides* spp.; *Habronema* spp.; *Haemonchus* spp.; *Heterakis* spp.; *Hyostrongylus* spp.; *Metastrongylus* spp.; *Meullerius* spp. *Necator*spp.; *Nematodirus* spp.; *Nippostrongylus* spp.; *Oesophagostomum* spp.; *Onchocerca* spp.; *Ostertagia* spp.; *Oxyuris* spp.; *Parascaris* spp.; *Stephanurus* spp.; *Strongylus* spp.; *Syngamus* spp.;  
25 *Toxocara* spp.; *Strongyloides* spp.; *Teladorsagia* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Trichuris* spp.; *Trichostrongylus* spp.; *Triodontophorus* spp.; *Uncinaria* spp., y/o *Wuchereria* spp.;

Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención y los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar animales, incluyendo animales no humanos y seres humanos, especialmente mamíferos no humanos. Dichos mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, mamíferos de ganado (por ejemplo, cerdos, rumiantes de ganado como vacas, oveja, cabras, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, jerbos, etc.), mamíferos de compañía (por ejemplo, perros, gatos, équidos, etc.), y mamíferos salvajes y de zoológico (por ejemplo, búfalos, ciervos, etc.). Se contempla que los compuestos también son apropiados para tratar animales que no son mamíferos, tales como aves de corral (por ejemplo, pavos, pollos, patos, etc.) y peces (por ejemplo, salmón, trucha, carpas, etc.).

En algunas realizaciones, uno o más, preferentemente se usa un compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención para tratar una infección por un helminto, tal como un nematodo, cestodo o trematodo, preferentemente un nematodo (tal como *Haemonchus contortus*), que es resistente a uno o más de otros agentes antihelmínticos. En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención es activo frente a un helminto, tal como un nematodo, cestodo o trematodo, preferentemente un nematodo tal como *Haemonchus contortus*, que es resistente a uno o más de los siguientes antihelmínticos: una avermectina (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); una milbemicina (moxidectina y milbemicina oxima); un pro-bencimidazol (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); un derivado de bencimidazol, tal como un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato de bencimidazol (por ejemplo, febendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, fulbendazol, y triclabendazol); un imidazotiazol (por ejemplo, levamisol y tetramisol); una tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), un organofosfato (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); una salicilanilida (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); un compuesto nitrofenólico (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamida (por ejemplo, clorsulon); una pirazinaiisoquinolina (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); un compuesto heterocíclico (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiazina); un arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptido (por ejemplo, emodepsida); y una parahercuamida.

55 En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, el compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención es activo frente a un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a una avermectina, tal como ivermectina. En otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención, de forma alternativa o adicional, es activo frente a un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a un derivado de bencimidazol, tal como fenbendazol. En otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención, de forma alternativa o adicional, es activo frente a un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a levamisol. Y, en otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención, de forma alternativa o adicional, es activo frente a un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a pirantel.

65 Los compuestos de acuerdo con la presente invención o los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención se pueden administrar en diversas formas de dosificación. La expresión "formas de dosificación" significa

que los compuestos se formulan en un producto apropiado para administración al animal por medio de la vía de dosificación prevista. Dichas formas de dosificación, en ocasiones, se denominan en la presente invención formulaciones o composición farmacéutica.

- 5 El tipo de formulación escogida para una forma de dosificación en cualquier caso depende del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de acuerdo con la presente invención.

Las formas de dosificación útiles en la presente invención pueden ser líquidas, semi-sólidas o sólidas.

- 10 Las formas de dosificación líquidas de los compuestos son generalmente soluciones, suspensiones o emulsiones. Una solución es una mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase que es homogénea hasta el nivel molecular. Una suspensión consiste en partículas sólidas insolubles suspendidas en un medio líquido, representando las partículas sólidas de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 30 % de la suspensión. El líquido puede ser acuoso, oleoso, o ambos. Una emulsión es una dispersión homogénea de un líquido inmiscible en otro; se basa en un agente emulsionante para conseguir estabilidad. Se reconstituye un polvo seco (o gránulo) para reconstitución en forma de solución o suspensión inmediatamente antes de la inyección. La ventaja principal de esta forma de dosificación es que soluciona el problema de la inestabilidad en la solución o suspensión.

- 20 Una posible vía de dosificación es la vía de dosificación oral, en la que el compuesto se administra a través de la boca. Las formas de dosificación apropiadas para administración oral comprenden líquidos (por ejemplo, pociones o formulaciones acuosas que deben beberse), semi-sólidos (por ejemplo, pastas, geles), y sólidos (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, golosinas masticables, premezclas y bloques medicados).

- 25 Una poción es una formulación líquida oral que se administra directamente en la boca/garganta de un animal, especialmente una cabeza de ganado, por medio de una "pistola dosificadora" o jeringa u otro dispositivo apropiado. Cuando se administra la composición en el agua que bebe el receptor animal o en forma de poción, puede resultar conveniente usar una formulación de solución o suspensión. Esta formulación puede ser, por ejemplo, una suspensión concentrada que se mezcla con agua o una preparación seca que se mezcla y se suspende en agua.

- 30 Generalmente, las formulaciones orales semi-sólidas (pastas o geles) se administran por medio de un aplicador directamente en la boca del animal o mezcladas con el pienso.

- 35 Dichas formulaciones orales bien se administran directamente al animal (comprimido, cápsula) o bien se mezclan con el pienso o por medio de bloques de pienso medicados.

- 40 Cuando se administra la formulación oral por medio de pienso a un animal no humano, ésta puede, por ejemplo, introducirse como pienso separado o como una golosina masticable. Como alternativa, (o adicionalmente), ésta puede, por ejemplo, dispersarse bien en el pienso normal del receptor animal, usarse como una cobertura, o en forma de gránulos sólidos, pasta o líquido que se añade al pienso terminado. Cuando se administra la formulación oral como aditivo del pienso, puede resultar conveniente preparar una "premezcla" en la cual se dispersa la formulación oral en un vehículo líquido o sólido. Esta "premezcla", a su vez, se dispersa en el pienso del animal usando, por ejemplo, un mezclador convencional.

- 45 Se han desarrollado diversos sistemas de administración con liberación modificada, que aprovechan la anatomía única de la panza del rumiante, es decir, para administración intra-ruminal. Un bolo intra-ruminal es una formulación específica para ruminantes (vacas, oveja, cabras, búfalos, camélidos, ciervos, etc.). Es un sistema de administración veterinario de liberación retardada que permanece en el saco rumeno-reticular de un animal rumiante durante un período de tiempo ampliado y en el que la sustancia terapéuticamente activa tiene un patrón de liberación predecible y retardado. Dichos bolos intra-ruminales se administran normalmente usando un lanzabolos u otro dispositivo apropiado.

- 50 Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención o los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención se pueden administrar, como alternativa, por medio de vías de dosificación no orales, tales como por vía tópica (por ejemplo, por medio de unción dorsal, vertido o parche transdérmico), o por vía parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.).

- 60 Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía tópica usando una formulación transdérmica (es decir, una formulación que pasa a través de la piel). Como alternativa, los compuestos se pueden administrar por vía tópica a través de la mucosa.

- 65 Las formas de dosificación tópicas apropiadas para administración tópica comprenden líquidos (por ejemplo baño, pulverización, unción dorsal), semi-sólidos (por ejemplo, cremas, geles), y sólidos (por ejemplo, parches, polvos, collares). Las formulaciones tópicas normales para animales son formas de dosificación líquidas o semi-líquidas. Las formulaciones típicas para administración transdérmica y mucosa incluyen, por ejemplo, vertidos, unciones, inmersiones, pulverizaciones, mousses, champús, polvos, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvoreo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, vendajes para extremidades, collares,

crotales, obleas, esponjas, fibras, vendajes, y microemulsiones. Cuando se usa una formulación líquida por vía tópica sobre la piel, se puede administrar mediante, por ejemplo, vertido (vertido sobre o unción dorsal), esparcimiento, frotamiento, atomización, pulverización, inmersión, baño, o lavado.

5 Los métodos de vertido o unción dorsal, por ejemplo, comprenden aplicar la formulación en un lugar específico de la piel o pelo, tal como en el cuello o en la columna vertebral del animal. Esto puede lograrse mediante, por ejemplo, aplicación de una torunda o gotas de la formulación de vertido o unción dorsal en una zona relativamente pequeña de la piel o pelo del animal receptor (es decir, generalmente no mayor de aproximadamente un 10 % de la piel o pelo del receptor animal). En algunas realizaciones, el compuesto se dispersa desde el lugar de aplicación a áreas más amplias de la piel debido a la naturaleza dispersante de los componentes de la formulación y a los movimientos del animal mientras que, en paralelo, se absorbe a través de la piel y se distribuye por medio de los fluidos y/o tejidos del receptor animal.

15 Las formulaciones parenterales y los sistemas de administración para vías no orales comprenden líquidos (por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, y polvos secos para reconstitución), semisólidos y sólidos (por ejemplo, implantes). La mayoría de los implantes que se usan en medicina veterinaria son comprimidos prensados o sistemas de matriz dispersados en los cuales se dispersa el fármaco de manera uniforme con un polímero no degradable o, como alternativa, con productos de extrusión.

## 20 **Composiciones farmacéuticas**

La presente invención va destinada también a composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención. Las composiciones también pueden comprender (y preferentemente lo harán) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La siguiente materia objeto sobre composiciones farmacéuticas también resulta aplicable a las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la presente invención.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse por medio de, por ejemplo, procesos conocidos en la técnica. Estos procesos incluyen, por ejemplo, diversos procesos conocidos de mezcla, disolución, granulado, emulsión, encapsulado, atrapamiento, y liofilización. La formulación óptima depende de, por ejemplo, la vía de dosificación (por ejemplo, oral, inyección, tópica).

35 Las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, se pueden preparar mediante, por ejemplo, mezcla homogénea y uniforme de los compuestos con cargas, aglutinantes, lubricantes, emolientes, disgregantes, agentes saporíferos (por ejemplo, edulcorantes), tampones, conservantes, colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica, y agentes de liberación controlada.

40 Las formas de dosificación oral diferentes de sólidos se pueden preparar por medio de mezcla de los compuestos con, por ejemplo, uno o más disolventes, agentes de mejora de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, estabilizantes, resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, emolientes, disgregantes, co-disolventes, edulcorantes, saporíferos, agentes perfumantes, tampones, agentes suspensores, y colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica.

Los aglutinantes contemplados incluyen, por ejemplo, gelatina, goma arábiga, y carboximetil celulosa.

45 Los lubricantes contemplados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco.

Los disgregantes contemplados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, ácido alginico, carboximetil celulosa sódica, y croscarmelosa sódica.

50 Los tampones contemplados incluyen, por ejemplo, citrato de sodio, y carbonato y bicarbonato de magnesio y calcio.

55 Los disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, petróleo, aceites animales, aceites vegetales, aceite mineral, y aceite sintético. También se pueden incluir solución salina fisiológica o glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol, o propilenglicol). Preferentemente, el disolvente tiene una cantidad y propiedades químicas suficientes para mantener los compuestos a temperaturas en las cuales se almacena y usa la composición.

60 Los agentes de mejora de la viscosidad contemplados incluyen, por ejemplo, polietileno, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, povidona, goma arábiga, goma guar, goma de xantano, tragacanto, metilcelulosa, carbómero, goma de xantano, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa sódica, silicato de aluminio y magnesio, polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietil celulosa, laponita, sales solubles en agua de éteres de celulosa, gomas naturales, silicato de magnesio o aluminio coloidal o sílice finamente dividida, homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un éter de alquilo de pentaeritritol o un éter de alquilo de sacarosa, y carbómeros.

Los tensioactivos contemplados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; monoalquil éteres de polioxietileno; monoésteres de sacarosa; ésteres y éteres de lanolina; sales de sulfato de alquilo; y sales de sodio, potasio, y amonio de ácidos grasos.

5 Los conservantes contemplados incluyen, por ejemplo, fenol, ésteres de alquilo de ácido parahidroxibenzoico (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo (o "metilparabeno") y p-hidroxibenzoato de propilo (o "propilparabeno")), ácido sórbico, ácido o-fenilfenol benzoico y las sales del mismo, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúrico, nitromersol, cloruro de benzalconio, y cloruro de cetilpiridinio.

10 Los estabilizantes contemplados incluyen, por ejemplo, agentes quelantes y antioxidantes.

Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender, por ejemplo, uno o más excipientes para controlar la liberación de los compuestos. Por ejemplo, se contempla que los compuestos pueden dispersarse en, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa. Algunas formas de dosificación orales (por ejemplo, comprimidos y píldoras) también se  
15 pueden preparar con revestimientos entéricos.

La vía de dosificación tópica usa, por ejemplo, una solución líquida o semi-líquida concentrada, suspensión (acuosa o no acuosa), emulsión (de agua en aceite o de aceite en agua), o microemulsión que comprende un compuesto disuelto, suspendido, o emulsionado en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. En dichas realizaciones,  
20 opcionalmente puede estar presente de forma general un inhibidor de la cristalización.

Dicha formulación de vertido o unción dorsal se puede preparar mediante disolución, suspensión, o emulsionado de los compuestos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados para uso cutáneo. También se pueden incluir otros excipientes, tales como, por ejemplo, un tensioactivo, colorante, antioxidante, estabilizante, adhesivo, etc. Los  
25 disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, alcohol, glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monobutílico de dietilenglicol, acetona, etil metil cetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceite vegetal o sintético, DMF, parafina líquida, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o 2,2-dimetil-4-oxi-  
30 metileno-1,3-dioxolano.

En algunas realizaciones, una formulación tópica (en particular una formulación de vertido o unción dorsal) comprende un vehículo que favorece la absorción o penetración de los compuestos a través de la piel hasta el torrente sanguíneo, otros fluidos corporales (linfáticos), y/o tejidos corporales (tejido graso). Los ejemplos contemplados de mejoradores de la penetración dérmica incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, miristato de isopropilo, pelargonato de  
35 dipropilenglicol, aceite de silicona, ésteres alifáticos, triglicéridos, y alcoholes grasos.

Las formulaciones tópicas también (o como alternativa) pueden comprender, por ejemplo, uno o más agentes dispersantes. Estas sustancias actúan como vehículos que contribuyen a distribuir un principio activo sobre la piel o pelo del receptor animal. Pueden incluir, por ejemplo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácido graso, triglicéridos, y/o alcoholes grasos. También pueden resultar apropiadas diversas combinaciones de disolvente/aceite de dispersión, tales como, por ejemplo, soluciones oleosas, soluciones alcohólicas e isopropanólicas (por ejemplo, soluciones de 2-octil dodecanol o alcohol oleílico), soluciones de ésteres de ácidos monocarboxílicos (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico de ácido láurico, éster oleílico de ácido oleílico, éster decílico de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleílo, oleato de decilo, y ésteres de ácido caproico de alcoholes grasos saturados que tienen una cadena carbonada de 12 a 18 carbonos), soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adípico, y adipato de di-n-butilo), o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos (por ejemplo, glicoles). Cuando la formulación comprende un agente de dispersión, puede resultar ventajoso incluir un dispersante, tal como, por  
45 ejemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol o un éter o éster del mismo, propilenglicol, o triglicéridos sintéticos.  
50

Cuando se formula en, por ejemplo, una pomada, se contempla que los compuestos se pueden mezclar con, por ejemplo, una base de pomada bien parafínica o bien miscible en agua. Cuando se formula en una crema, se contempla que los compuestos se pueden formular con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. En algunos casos,  
55 la fase acuosa de la base de la crema incluye, por ejemplo al menos aproximadamente un 30% (p/p) de un alcohol polihidroxílico, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol, o una mezcla de los mismos.

Se pueden preparar formulaciones inyectables de acuerdo con, por ejemplo, la técnica conocida usando disolventes apropiados, agentes solubilizantes, agentes protectores, agentes de dispersión, agentes humectantes, y/o agentes de suspensión. Los materiales de vehículo contemplados incluyen, por ejemplo, agua, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos blandos (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maíz), dextrosa, manitol, ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetil acetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos), N-metilpirrolidona, propilenglicol, y/o polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400). Los agentes de solubilización contemplados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxietilado, éster de sorbitán polioxietilado,  
60  
65

y similares. Los agentes protectores contemplados incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, triclorobutanol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol, y similares.

En algunas realizaciones, una formulación parenteral, por ejemplo, se prepara a partir de polvos estériles o gránulos que tienen uno o más de los materiales de vehículo comentados anteriormente para otras formulaciones. El compuesto, por ejemplo, se disuelve o se suspende en un líquido que comprende agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, y/o diversos tampones. Generalmente, el pH se puede ajustar, si fuese necesario, con un ácido, base, o tampón apropiado.

Generalmente, se pueden añadir otros ingredientes inertes a la composición según se desee. Para ilustrar, se contempla que éstos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, carbonato de sodio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, fosfato sódico, caolín, azúcar apto para compresión, almidón, sulfato de calcio, dextro o celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón, glicolato de almidón sódico, crospovidona, celulosa microcristalina, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, povidona, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa.

Pueden encontrarse otros aspectos relativos a la formulación de fármacos y diversos excipientes en, por ejemplo, Gennaro, A.R., et al., eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20ª Ed., 2000). Otra fuente relativa a la formulación de fármacos y diversos excipientes se encuentra en, por ejemplo, Liberman, H. A., et al., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

La concentración de los compuestos de acuerdo con la presente invención en la forma de dosificación aplicada puede variar ampliamente dependiendo de, por ejemplo, la vía de dosificación. En general, la concentración es de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % (en peso). En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % (en peso), o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % (en peso). En otras realizaciones, la concentración es de aproximadamente 35 a aproximadamente 65 % (en peso), de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % (en peso), de aproximadamente 45 a aproximadamente 55 % (en peso), o aproximadamente 50 % (en peso).

En otro aspecto, la presente invención proporciona de este modo una composición farmacéutica que comprende una cantidad antihelmínticamente eficaz de uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tipo de formulación escogida para una forma de dosificación en cualquier caso depende del fin particular previsto, las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones helmínticas de animales. Una "cantidad eficaz" es la cantidad de un compuesto que se requiere para aliviar o reducir el número de parásitos de un animal, y/o inhibir el desarrollo de infecciones parasitarias en un animal, de forma total o parcial.

Esta cantidad se determina de forma sencilla mediante observación o detección de los números de patógeno tal como los números de parásito antes y después de la puesta en contacto de la muestra de patógenos tales como parásitos incluyendo sus etapas con el compuesto de acuerdo con la presente invención, directa o indirectamente, por ejemplo, mediante la puesta en contacto de artículos, superficies, follaje, o animales con el compuesto.

Esto se puede evaluar mediante la cuenta de parásitos (especialmente helmintos) directamente tras necropsia del animal hospedador.

La reducción del número de parásitos, especialmente parásitos helmínticos gastrointestinales se puede medir de forma alternativa y directa mediante cuentas de huevos fecales o larvas diferenciales. En este caso, la cantidad eficaz del compuesto viene determinada por la reducción del número de larvas o huevos de helmintos excretados en las heces del animal tratado antes y después del tratamiento. Para una administración *in vivo*, el compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra preferentemente a un animal en una cantidad eficaz que es sinónimo de "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad antihelmínticamente eficaz".

#### **Ejemplos de terapias de combinación contempladas**

Los métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban métodos en los que un compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención es el único principio activo administrado al animal receptor. Se contempla, sin embargo, que los métodos y las composiciones farmacéuticas también engloban terapias de combinación en las que un compuesto se administra en combinación con uno o más de otros principios activos farmacéuticamente aceptables. El otro(s) principio activo(s) puede(n) ser, por ejemplo, uno o más de otros compuestos de acuerdo con la presente invención o uno o más compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención. Como alternativa, (o adicionalmente), el(los) otro(s) principio(s)

activo(s) puede(n) ser uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables que no son compuestos de acuerdo con la presente invención o compuestos que no se corresponden con el uso de acuerdo con la invención. El(los) otro(s) principio(s) activo(s) puede(n) dirigirse a los mismos parásitos y afecciones y/o a parásitos y afecciones diferentes.

5 El(los) principio(s) activo(s) contemplado(s) que se puede(n) administrar en combinación con los compuestos incluye(n), por ejemplo, antihelmínticos farmacéuticamente aceptables, insecticidas y acaricidas, reguladores del crecimiento de insectos, anti-inflamatorios, antiinfecciosos, anti-protozoarios, hormonas, preparaciones dermatológicas (por ejemplo, antisépticos y desinfectantes), e inmunobiológicos (por ejemplo, vacunas y antisueros) para la prevención de enfermedades.

10 Por tanto, la presente invención va destinada también al uso de un medicamento de combinaciones que comprende a) uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención o uno o más compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la presente invención con b) uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables que difieren en cuanto a la estructura del componente a). Los compuestos activos b) son preferentemente compuestos  
 15 antihelmínticos, más preferentemente escogidos entre el grupo que consiste en avermectinas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbencina oxima); pro-bencimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de bencimidazol, tales como un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato de bencimidazol (por ejemplo, febendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, fulbendazol, y tricalbendazol); imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); un tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), organofosfatos (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinisquinolinas (por ejemplo, prazicuantel y epsiprantel);  
 20 compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiazina); arsénicos (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodepsido); parahercuamidas (por ejemplo, dercuanter); y compuestos de amino-acetonitrilo (por ejemplo, monepantel, AAD 1566); tribendimidina (compuesto de amidina); compuestos de amidina (por ejemplo, amidantel y tribendimidina), incluyendo todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales, solvatos o N-óxidos.

30 Las combinaciones preferidas son las que comprenden a) un compuesto escogido entre el grupo de compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas (o sales, solvatos, N-óxidos o profármacos de los mismos) y b) un compuesto escogido entre el grupo que consiste en avermectinas antihelmínticas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, emamectina y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbencina oxima); pro-bencimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de bencimidazol, tal como tricalbendazol, derivados de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol), derivados de carbamato de bencimidazol (por ejemplo, febendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol); imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); tetrahidropirimidinas (morantel y pirantel), organofosfatos (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinisquinolinas (por ejemplo, prazicuantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiazina); arsénicos (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodepsido); parahercuamidas (por ejemplo, dercuanter); y compuestos de amino-acetonitrilo (por ejemplo, monepantel, AAD 1566); tribendimidina (compuesto de amidina); y amidantel  
 45 (compuestos de amidina); incluyendo todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales.

Las combinaciones preferidas comprenden al menos un compuesto escogido entre el grupo de compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas (o sales, solvatos o N-óxidos de los mismos) y  
 50 abamectina, ivermectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, moxidectina, milbemicina oxima; o closantel, oxiclozanida, rafoxanida, niclosamida; o nitroxinilo, nitroscanato, clorsulon; o prazicuantel y epsiprantel; o emodepsido, dercuanter, monepantel.

55 Los ejemplos de dichas combinaciones son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con abamectina.

60 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con ivermectina.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emamectina.

65 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-697, Aa-1 a Aa-5, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con eprinomectina.







Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroxinilo.

5 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroscanato.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con clorsulon.

10 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con pracicuantel.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con epsiprantel.

15 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emodepsido.

20 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con dercuanterel.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-697, y B-1 a B-204 de las Tablas A y B siguientes y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con monepantel.

25 Los compuestos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden combinar con insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables. Dichos insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetamiprid, acetoprol, amitraz, amidoflumet, avermectina, azadiractina, bifentrina, bifenazato, buprofezina, bistrifluron, clorfenapir, clorfluazuron, clorantraniliprol, clorpirifos, chromafenozida, clotianidina, ciantraniliprol, ciflumetofeno,  $\beta$ -ciflutrina, cihalotrina,  $\lambda$ -cihalotrina, cimiazol cipermetrina, ciromazina, deltametrina, demiditraz, diafentiuron, diazinon, dif- lubenzuron, dimeflutrina, dinotefurano, emamectina, esfenvalerato, etiprol, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenoxuron, halofenozida, hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metopreno, metoflutrina, metoxifeno, nitenpiram, novaluron, noviflur-  
30 muron, permetrina, fosmet, proflutrina, protrifenbuta, pimetrozina, pirafuprol, piretrina, piridililo, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espiroclorfenol, espiromesifeno, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrina, tetraclorvinfos, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tolfenpirad, tralometrina, y triflumuron. Las referencias generales que comentan los agentes antiparasitarios, tales como insecticidas y acaricidas, incluyen, por ejemplo, The Pesticide Manual, 13<sup>a</sup> Edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K. (2003).

40 Los compuestos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden combinar con reguladores de crecimiento de insectos farmacéuticamente aceptables. Dichos reguladores de crecimiento de insectos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, fluciclozuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, ifenuron, tebufenozida, y triflumuron. Estos compuestos tienden a proporcionar un tratamiento tanto inicial como sostenido de infecciones de  
45 parásitos en todos los estadios del desarrollo de los insectos, incluyendo huevos, sobre el sujeto animal, así como también dentro del entorno del sujeto animal.

Los compuestos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden combinar con agentes anti-  
50 protozoarios farmacéuticamente aceptables. Dichos agentes anti-protozoarios farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, triazintrionas como, por ejemplo, toltrazurilo y ponazurilo y triazindionas tales como clazurilo, diclazurilo y letrazurilo.

En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con compuestos de dihidroazol, tal como, por  
55 ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO 2010/75591.

En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con proteínas antihelmínticas, tales como, por ejemplo proteínas de cristal de Bacillus thuringiensis por ejemplo, las que se describen en el documento WO 2010/053517.

60 En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con derivados de piridilmetilamina, tales como, por ejemplo, derivados de piridilmetilamina comentados en la Solicitud de Patente Europea EP0539588 o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2007/115643.

65 En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con ácidos nodulispóricos y derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, los compuestos comentados en la patente de Estados Unidos 5.399.582; 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.221.894; o 5.595.991; o en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional. 1996/29073.

Otros compuestos antiparasitarios contemplados como útiles en terapias de combinación con los compuestos incluyen, por ejemplo, compuestos de imidazo[1,2-b] piridazina comentados en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2005-0182059; compuestos de 1-(4-mono y dihalometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol comentados en la Patente de Estados Unidos 7.361.689; compuestos de éter de trifluorometanosulfonilfenil oxima comentados en la Patente de Estados Unidos 7.312.248; compuestos de n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida comentados en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006-0281695; y compuestos de 2-fenil-3-(1 H-pirrol-2-il)acrilonitrilo comentados en la Publicación de Solicitud de Estados Unidos 2006/0128779; compuestos de isoxazolina comentados en la Publicación de Solicitud de Patente WO 2005-085216, WO 2007-026965, WO 2007-070606, WO 2007-075459, WO 2007-079162, WO 2007-105814, WO 2007-125984, WO 2008-019760, WO 2008-122375, WO 2008-150393, WO 2009-002809, WO 2009-003075, WO 2009-022746, WO 2009-035004, WO 2009-045999, WO 2009-051956, WO 2009-035004.

En las terapias de combinación contempladas, los compuestos de esta invención se pueden administrar de forma eficaz antes, de manera simultánea, y/o después de otro(s) principio(s) activo(s). Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en la misma composición como otro(s) principio(s) activo(s) y/o en composiciones separadas de otro(s) principio(s) activo(s). Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención y otro(s) principio(s) activo(s) se puede(n) administrar por medio de la misma vía de dosificación y/o una vía de dosificación diferente.

Cuando se administran los compuestos de acuerdo con la presente invención en una terapia de combinación, la proporción en peso de los principios activos puede variar de forma amplia. Los factores que afectan a esta proporción incluyen, por ejemplo, los compuestos particulares; la identidad del(de los) otro(s) principio(s) activo(s) a administrar en la terapia de combinación; la vía de dosificación de los compuestos y otro(s) principio(s) activo(s); la afección diana y el patógeno; el tipo (por ejemplo, la especie y variedad), la edad, el tamaño, el sexo, la dieta, actividad, y el estado del animal; y consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética, y los perfiles toxicológicos de los compuestos y otro(s) principio(s) activo(s). En algunas realizaciones contempladas, por ejemplo, la proporción en peso de los compuestos con respecto al (a los) otro(s) principio(s) activo(s) es, por ejemplo, de aproximadamente 1:3000 a aproximadamente 3000:1. En algunos casos, la proporción en peso es de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 300:1. En otros casos, la proporción en peso es de aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1.

Además de otros principios activos, se contempla que los compuestos se pueden administrar con uno o más de otros compuestos que afectan de manera beneficiosa (por ejemplo, mejoran o prolongan) la actividad (u otra característica, tal como seguridad) de los compuestos. Por ejemplo, se contempla que los compuestos se pueden administrar con uno o más agentes sinérgicos, tales como, por ejemplo, Butóxido de piperonilo (PBO) y fosfato de trifenilo (TPP). Otros agentes sinérgicos incluyen, por ejemplo, N-(2-etilhexil)-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-dicarboxamida (también conocido como "ENT 8184" o "MGK 264") y Verbutin (también conocido como "MB-599").

La presente invención también va destinada a kits que son, por ejemplo, apropiados para su uso en el desarrollo de los métodos de tratamiento anteriormente descritos. El kit comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, y un componente adicional. El(los) componente(s) adicional(es) puede(n) ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: otro ingrediente (por ejemplo, un excipiente o un principio activo), un aparato para combinar el compuesto de la presente invención con otro principio y/o para administrar el compuesto de la presente invención, o una herramienta de diagnóstico.

Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención muestran una actividad excelente en el tratamiento de infecciones parasitarias y además son aceptables para los animales tratados.

Los compuestos de la presente invención son útiles agrónomicamente para la protección de cultivos de campo frente a plagas de invertebrados fitófagos y también no agrónomicamente para la protección de otros cultivos hortícolas y plantas frente a plagas de invertebrados fitófagos.

Las plagas de invertebrados son insectos, ácaros, moluscos, hongos y nematodos que provocan daño a los cultivos de campo u otros cultivos hortícolas y plantas.

Los usos no agronómicos de los compuestos de la presente invención y las composiciones incluyen el control de plagas de invertebrados en grano almacenado, semillas y otros alimentos y en materiales textiles tales como prendas de ropa y alfombras. Los usos no agronómicos de los compuestos y las composiciones de fórmula (I) también incluyen el control de plagas de invertebrados en plantas ornamentales, bosques, corrales, a lo largo de carreteras y líneas de ferrocarril, y sobre césped tal como praderas de césped, campos de golf y pastos.

5 Los compuestos de la presente invención generalmente se usarán como principio activo para el control de plagas de invertebrados en una composición, es decir formulación, con al menos un componente adicional escogido entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirve como vehículo. Los ingredientes de la formulación o composición se seleccionan para que sean coherentes con las propiedades físicas del principio activo, modo de aplicación y factores ambientales tales como tipo de suelo, humedad y temperatura.

10 Las plagas de invertebrados se controlan en aplicaciones agronómicas y no agronómicas mediante la aplicación de uno o más compuestos de fórmula (I), normalmente en forma de una composición, en una cantidad biológicamente eficaz, sobre el entorno de las plagas, incluyendo el locus de infestación agronómico y/o no agronómico, sobre el área objeto de protección, o directamente sobre las plagas que se pretende controlar.

15 Los ejemplos de composiciones apropiadas que comprenden un compuesto de la invención incluyen composiciones granulares en las que el compuesto activo adicional está presente en el mismo gránulo que el compuesto de la invención o en gránulos separados de los del compuesto de la invención.

20 Para lograr el contacto con un compuesto o composición de la invención para proteger un cultivo de campo frente a plagas de invertebrados, el compuesto o la composición se aplica normalmente a la semilla del cultivo antes de la plantación, al follaje (por ejemplo, hojas, tallos, flores, frutos) de plantas de cultivo, o al suelo u otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo.

25 Una realización de un método de contacto es mediante pulverización. Como alternativa, se puede aplicar una composición granular que comprende un compuesto de la invención al follaje de la planta o al suelo. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar de forma eficaz a través de captación por parte de la planta mediante contacto de la planta con una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

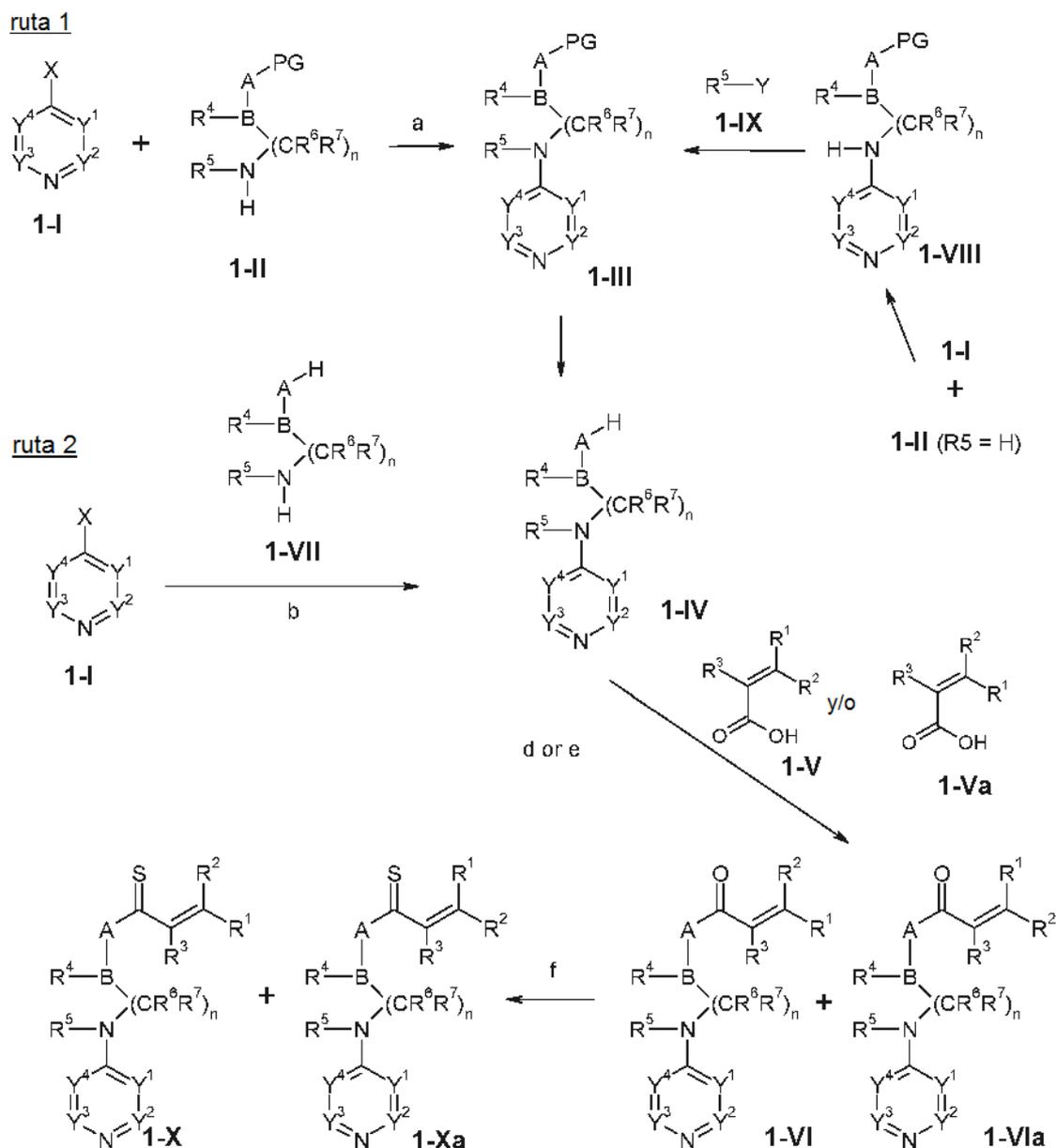
### 25 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos son exclusivamente ilustrativos, y no limitan el resto de la divulgación en modo alguno.

### 30 **Descripción General de la Síntesis de Compuestos de acuerdo con la Presente Memoria Descriptiva**

35 Los compuestos que se describen en la presente memoria descriptiva se pueden obtener por medio de diversas rutas de síntesis. La persona experta en la técnica escogerá la ruta sintética para obtener compuestos como se describe en la presente memoria descriptiva dependiendo de la naturaleza de sus radicales como se define en la Fórmula (I). Esto se ilustra en los siguientes esquemas, que son únicamente ilustrativos pero no limitantes de la divulgación en modo alguno.

## Esquema 1:



Condiciones a modo de ejemplo: un acetato de paladio, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), carbonato de cesio, dioxano; b: 1-metoxi-2-propanol, 110 °C d: cloruro de oxalilo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF) después DCM, trietilamina (TEA); e: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HBTU), diisopropiletilamina, DMF, temperatura ambiente; f: reactivo de Lawesson, tetrahidrofurano (THF), 130 °C.

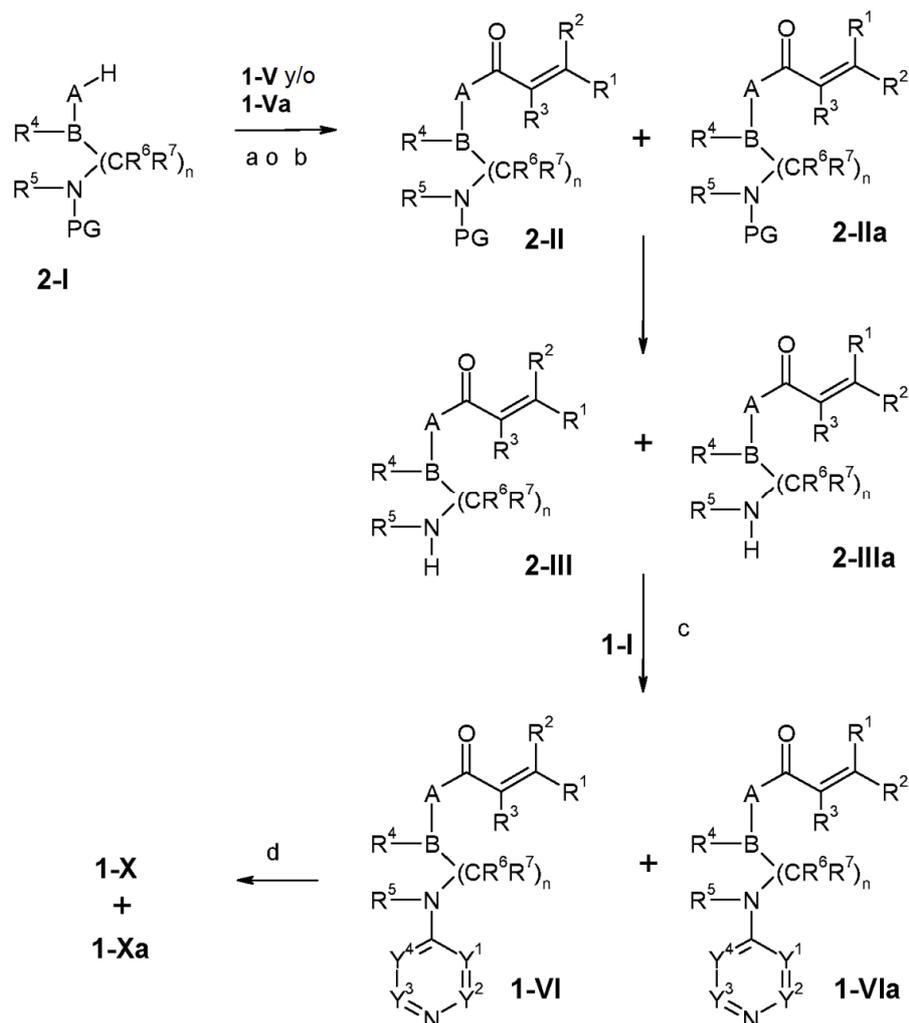
Se puede sintetizar un compuesto de fórmula 1-VI como se muestra en el esquema 1: en la ruta 2 se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo 1-I con una diamina 1-VII para proporcionar 1-IV. 1-I contiene un grupo saliente X apropiado, que es preferentemente un halógeno tal como cloro o bromo o un grupo nitro. La reacción con 1-VII tiene lugar en un disolvente inerte como DMF o dimetilacetamida, preferentemente un disolvente derivado de diol tal como éter monometílico de etilenglicol o éter monometílico de propilenglicol o 1-metoxi-2-propanol y preferentemente a temperaturas elevadas. La reacción también podría llevarse a cabo sin ningún disolvente con reaccionantes puros. 1-VII se emplea preferentemente en exceso. Se podría añadir una base adicional. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en piridina como disolvente. La diamina se puede proteger con un grupo protector apropiado como en 1-II de la ruta 1. Los grupos protectores (PG) apropiados para el nitrógeno en 1-II incluyen, pero no se limitan a, preferentemente carbamato de terc-butilo (Boc), carbamato de bencilo (Cbz) y similares. Se puede hacer reaccionar una amina protegida 1-II en las mismas condiciones que 1-VII, como alternativa se puede usar catálisis de Pd empleando una molécula que contiene Pd como acetato de paladio, un ligando que contiene fósforo como BINAP, una base como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio en un disolvente como un disolvente que contiene éter tal

como éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente dioxano o un disolvente inerte como tolueno. El grupo protector en el intermedio I-III se puede retirar por medio de métodos apropiados conocidos por el experto en la materia; Si PG es un grupo Boc, por ejemplo, el grupo protector se puede retirar por medio de un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para proporcionar la amina 1-IV. Otros métodos apropiados para la protección y desprotección se describen en, por ejemplo, Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. Si 1-I y 1-II se hacen reaccionar y R<sup>5</sup> es H, el 1-VIII resultante se puede hacer reaccionar con 1-IX para proporcionar el intermedio 1-III. 1-IX contiene un grupo Y saliente apropiado, por ejemplo, un cloro y es, dependiendo de la naturaleza del radical R<sup>5</sup> un agente alquilante o acilante que se hace reaccionar en condiciones conocidas por el experto en la materia. 1-IV se somete a acilación con un derivado de ácido insaturado 1-V para proporcionar el producto final 1-VI. 1-V se puede acompañar por la forma isomérica 1-Va, de forma que se usa una mezcla de 1-V y 1-Va en la etapa de acilación. En este caso, se forma una mezcla de 1-VI y 1-VIa que se puede separar por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante cromatografía. O se puede usar 1-Va en forma pura en la etapa de acilación para proporcionar 1-VIa. Así pues, si en las siguientes descripciones y esquemas se menciona el ácido 1-V, se aplica lo mismo para el ácido isomérico 1-Va, ya sea en forma pura o en forma de una mezcla de 1-V y 1-Va. Lo mismo aplica para los productos de reacción procedentes de 1-V: estos se pueden obtener en forma pura si se usan las formas isoméricamente puras de 1-V o 1-Va en la etapa de acilación, o se pueden obtener como mezcla si se usa una mezcla de 1-V y 1-Va y se podrían separar posteriormente por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante cromatografía. Existen muchos métodos de acilación conocidos por el experto en la materia: I-V se puede convertir en un cloruro de ácido con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similar que se puede aislar o usar directamente para reaccionar con 1-IV en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina para proporcionar 1-VI. La base podría también ser un polímero sobre soporte para facilitar el procesado. La base podría usarse en exceso, pudiéndose retirar el exceso usando procesado acuoso o reactivos sobre soporte de polímero tal como cloruro de ácido sobre soporte de polímero. El ácido I-V también se puede hacer reaccionar directamente con la amina I-IV usando reactivos de acoplamiento como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio (HATU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)-uronio (HBTU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o similares. Otros procedimientos de acoplamiento de amida apropiados se describen en Goodman, M.; Felix, A.; Moroder, L.; Toniolo, C. en el volumen E22a de *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 2002. 1-VI y 1-VIa se pueden convertir en su análogo de tiocarbonilo 1-X y 1-Xa mediante tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento de microondas. Otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1277-1280. Un compuesto de fórmula general 1-VI puede estar sustituido en Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup>. Este sustituyente puede estar presente ya en el compuesto de heteroarilo 1-I. El experto en la materia apreciará que también se puede introducir en un compuesto 1-III, 1-IV o 1-VI. Por ejemplo, Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> en 1-I podría estar sustituido con un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que puede sustituirse por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleófilo en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. O, por ejemplo, Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> en 1-III podría estar sustituido con un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que puede reemplazarse por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleófilo en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. O, por ejemplo, Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> en 1-IV podría estar sustituido con un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que puede reemplazarse por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleófilo en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. 1-I podría también estar sustituido en Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> con un grupo que puede reaccionar con un grupo presente en el compañero de reacción 1-II o 1-VII como, por ejemplo, el grupo amino de 1-II o 1-VII. En este caso, el grupo de reacción de 1-I puede estar protegido por un grupo protector mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, 1-I puede estar sustituido con un grupo acilo. Este grupo acilo puede estar protegido como, por ejemplo, un oxolano antes de la reacción con 1-II o 1-VII y desprotegido por medio de, por ejemplo, un ácido acuoso tras la reacción con 1-II o 1-VII como se describe en, por ejemplo, Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. Lo mismo es aplicable a los siguientes esquemas de forma análoga.

El compuesto de heteroarilo 1-I puede estar sustituido en el átomo de N con oxígeno, siendo de este modo un heteroaril-N-óxido, por ejemplo, un quinolin-N-óxido o un piridin-N-óxido. Los métodos de síntesis de dichos heteroaril-N-óxidos se describen en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E22a de *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, *Heteroarenes II*, parte 1, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1991. El experto en la materia apreciará que las transformaciones sintéticas descritas en el esquema 1 tienen como resultado, en este caso, los correspondientes heteroaril-N-óxidos de los compuestos de heteroarilo de fórmula general 1-VI y 1-VIa, por ejemplo.

los intermedios de fórmula 1-IV en la que Y<sup>1</sup>-Y<sup>4</sup> son C, sustituidos con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> = halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo o fenilo, y en la que al menos uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> = alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, B es N, A es N o un enlace, n es 2, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> = H, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en la fórmula (I) o (II) anterior, son nuevos y un objeto de la presente invención. En una realización preferida R<sup>12</sup> = alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en otra realización preferida R<sup>13</sup> = alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Esquema: 2

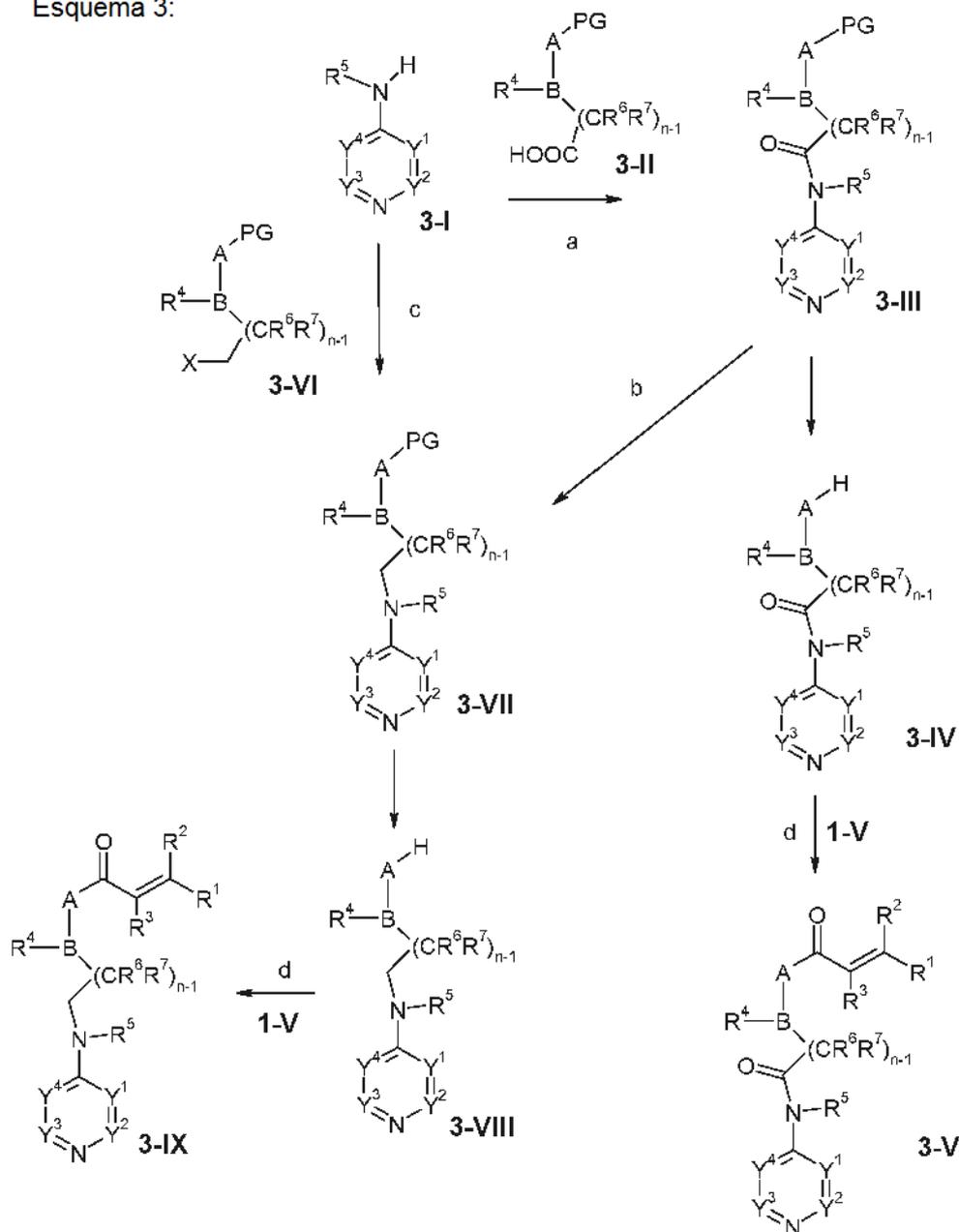


5 Condiciones a modo de ejemplo: un cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, trietilamina; b: HBTU, N-etil-diisopropilamina (EDIPA), DMF, temperatura ambiente; c: acetato de paladio, BINAP, carbonato de cesio, dioxano; d: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

Una ruta sintética alternativa se muestra en el esquema 2: se acopla la diamina **2-I** con **1-V** como se describe para **1-IV** seguido de desprotección como se describe para **1-III** dando lugar a **2-III** que se hace reaccionar con **1-I** como se describe para la reacción de **1-I** con **1-II**.

10

Esquema 3:



Condiciones a modo de ejemplo: un cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, trietilamina b: LiAlH<sub>4</sub>, THF; c: DCM, trietilamina; d: HBTU, EDIPA, DMF, temperatura ambiente

5

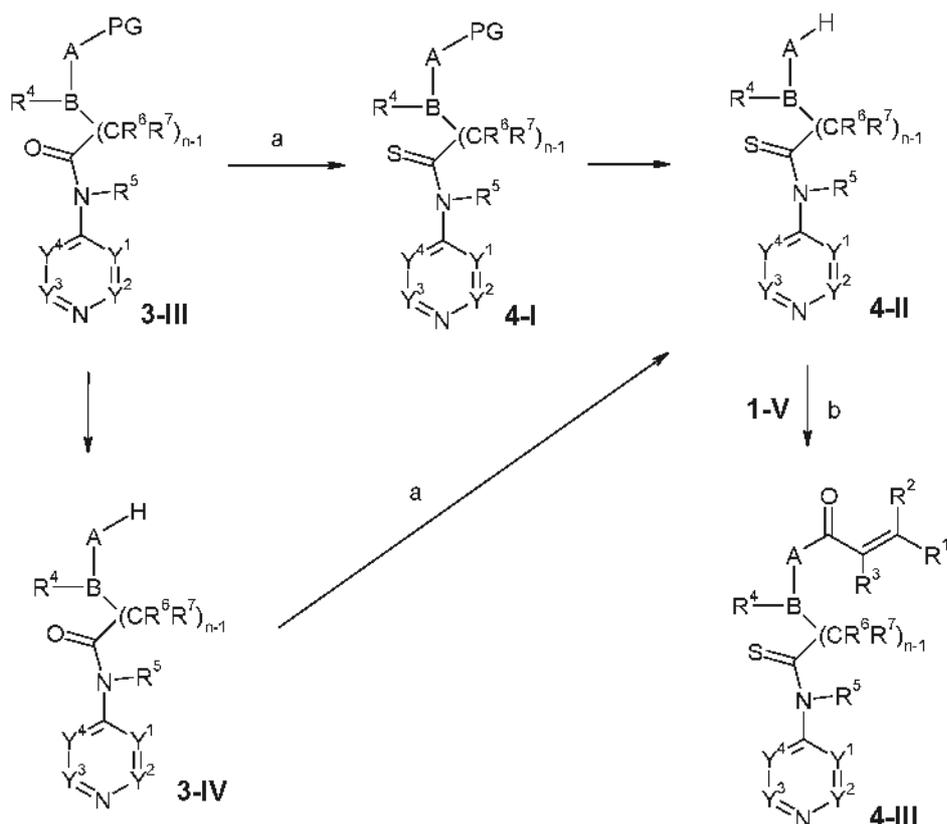
Un compuesto de fórmula general 3-VI se puede sintetizar como se muestra en el esquema 3: Se somete a acilación un compuesto de heteroarylamino 3-I con un derivado de aminoácido 3-II por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, algunos de los cuales se han descrito en el esquema 1. El grupo protector (PG) se retira y la amina 3-IV se somete a acilación con un ácido insaturado 1-V para proporcionar el producto final 3-V por medio de métodos que se han descrito en el esquema 1. El grupo oxo de 3-III se puede reducir para proporcionar 3-VII empleando agentes reductores como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio. Otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1841-1842. La secuencia de desprotección y acilación con un ácido insaturado proporciona el producto final 3-IX. 3-VII también se puede obtener por medio de reacción de un compuesto de heteroarylamino 3-I con 3-VI en lugar de 3-II. 3-VI contiene un grupo X saliente apropiado, como, por ejemplo, cloruro o metanosulfonilo en condiciones que se describen en, por ejemplo, el documento WO2006/60461 (ejemplo 303-304.4) o el documento EP1574504 (ejemplo 2). Los derivados de aminoácido 3-II están comercialmente disponibles y se pueden transformar por medio de métodos conocidos por el experto en la materia en compuestos 3-VI.

10

15

Los intermedios de fórmula **3-IV** en la que  $Y^1$ - $Y^4$  son C, sustituidos con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  = halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , nitrilo, nitro, amino, alquilamino  $C_1$ - $C_6$ , di(alquil  $C_1$ - $C_6$ )amino, alquiltio  $C_1$ - $C_6$ , alquil  $C_1$ - $C_6$  carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_1$ - $C_6$ , di(alquil  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo o fenilo, y en la que al menos uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3,  $R^6$  y  $R^7$  = H, y  $R^4$  y  $R^5$  se definen como en la fórmula (I) o (II) anterior, son nuevos y un objeto de la presente invención. En una realización preferida  $R^{12}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , en otra realización preferida  $R^{13}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ .

Esquema 4:

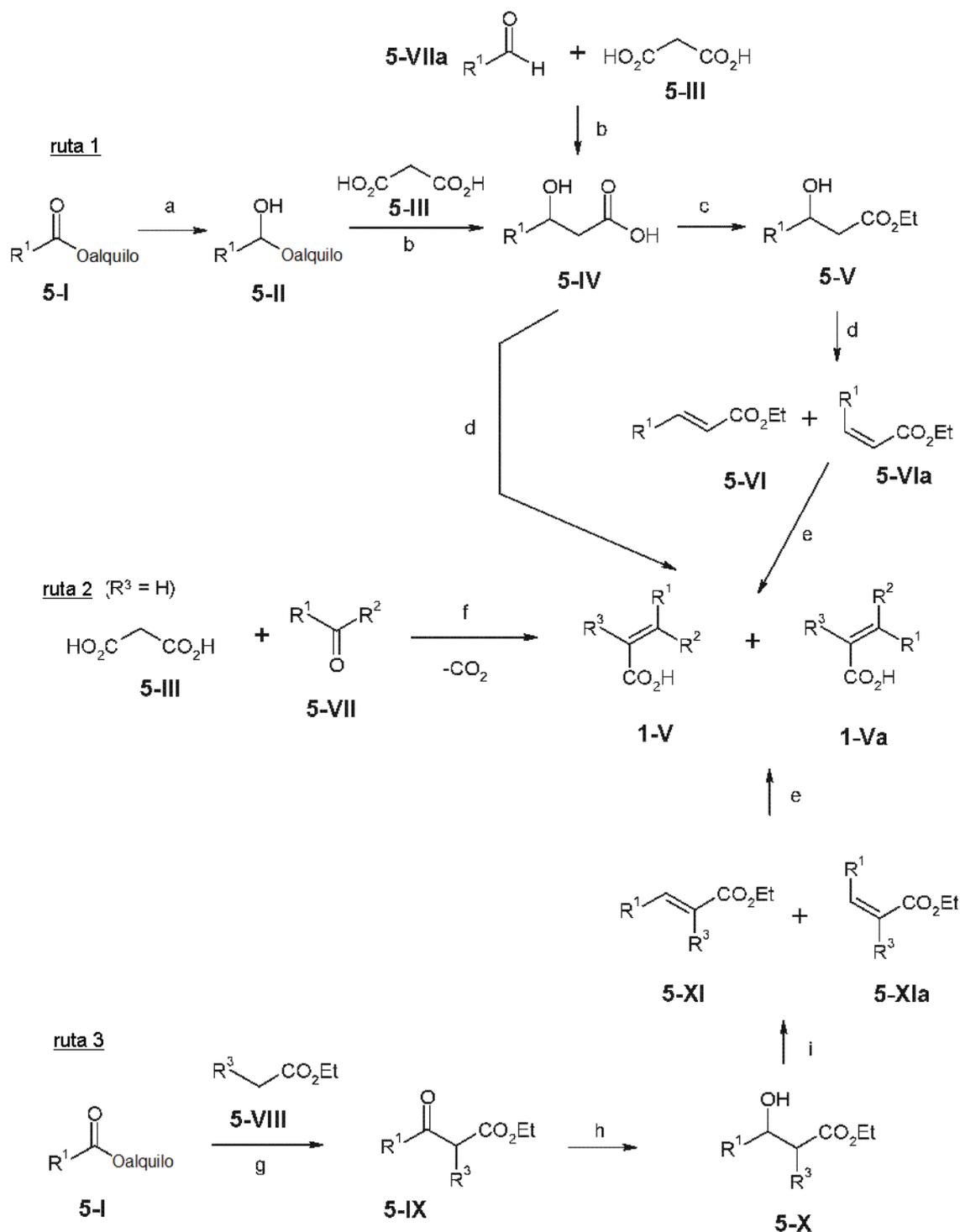


Las condiciones a modo de ejemplo: a: reactivo de Lawesson; b: HBTU, diisopropiletilamina; DMF, temperatura ambiente

Un compuesto de fórmula general **4-III** se puede sintetizar como se muestra en el esquema 4: El grupo oxo de **3-III** se puede convertir en un grupo tioxi por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, se puede usar el reactivo de Lawesson. Estos y otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1277-1280. La secuencia de desprotección y acilación con un ácido insaturado que se ha descrito en el esquema 1 proporciona el producto final **4-III**. Como alternativa, la conversión del grupo oxo en el grupo tioxi se puede realizar tras la desprotección de **3-III** en **3-IV** para proporcionar el compuesto tioxi **4-II** que se acila posteriormente hasta el producto final **4-III**.

Los intermedios de fórmula **4-IV** en la que  $Y^1$ - $Y^4$  son C, sustituidos con  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  = halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , nitrilo, nitro, amino, alquilamino  $C_1$ - $C_6$ , di(alquil  $C_1$ - $C_6$ )amino, alquiltio  $C_1$ - $C_6$ , alquil  $C_1$ - $C_6$  carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo  $C_1$ - $C_6$ , di(alquil  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo o fenilo, y en la que al menos uno de  $R^{12}$  y  $R^{13}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3,  $R^6$  y  $R^7$  = H, y  $R^4$  y  $R^5$  se definen como en la fórmula (I) o (II) anterior, son nuevos y un objeto de la presente invención. En una realización preferida  $R^{12}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , en otra realización preferida  $R^{13}$  = alcoxi  $C_1$ - $C_6$  o haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ .

Esquema 5:



Condiciones a modo de ejemplo: a: borohidruro sódico, metanol; b: piridina, piperidina; c: etanol, HCl; d: pentóxido de fósforo; e: NaOH; f: piridina, piperidina, temperatura de reflujo; g:  $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ , THF; h: borohidruro de sodio, tolueno; i: pentóxido de fósforo

5

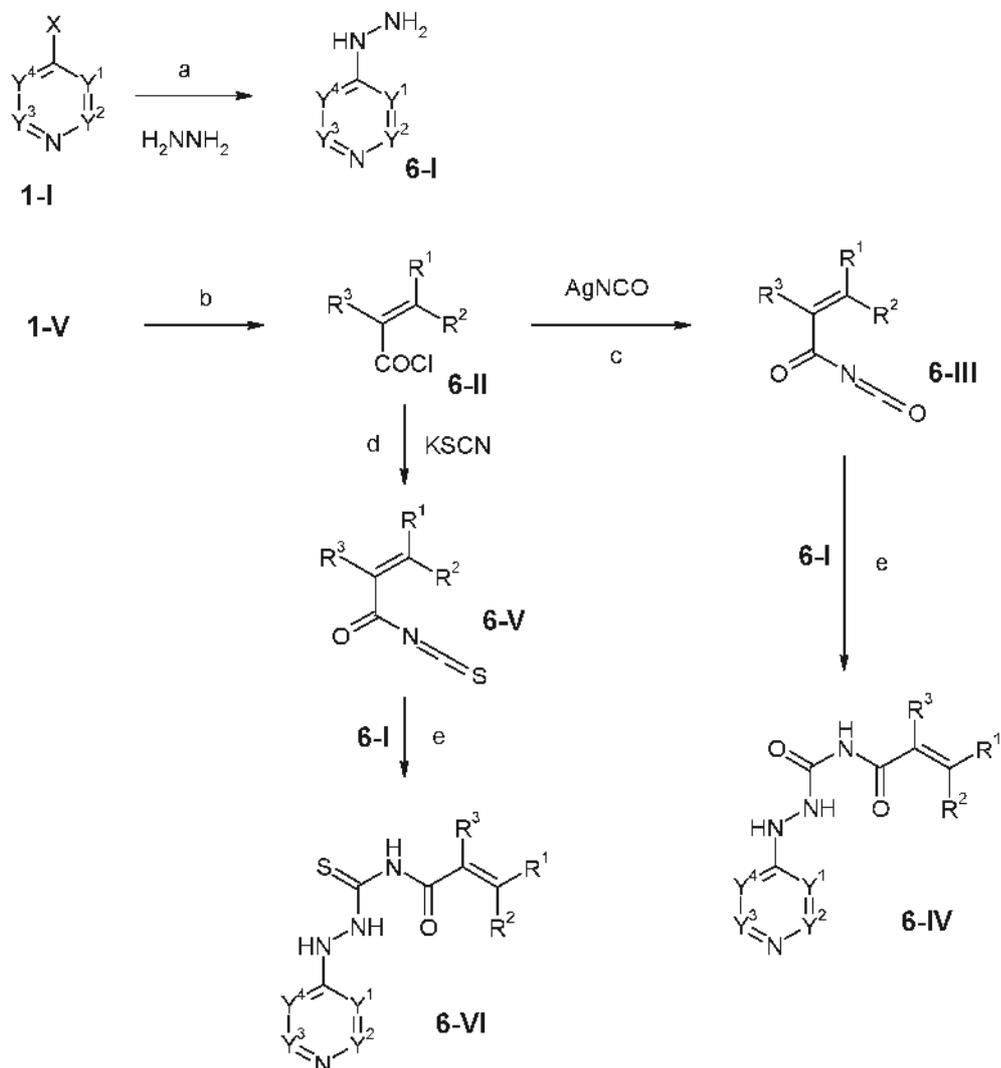
Los ácidos insaturados usados para la acilación (1-V en el esquema 1) se pueden sintetizar de varias formas, muchas de las cuales se describen en: J. Falbe en volumen E5, parte 1 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. La ruta preferida se escoge por parte

5 del experto en la materia de acuerdo con la naturaleza de los radicales  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ . Por ejemplo, en el esquema 5, si  $R^2$  es H y  $R^1$  es alquilo, preferentemente se escoge la ruta 2. Si  $R^2$  es H y  $R^1$  es alquilo sustituido con halógeno tal como F y/o Cl, se escogen preferentemente la ruta 1 o 3. De acuerdo con la ruta 2 del esquema 5, se condensa ácido malónico **5-III** con un aldehído o cetona **5-VII** para dar lugar directamente al ácido crotonico **1-V**, que puede venir acompañado por la forma isomérica **1-Va**. Las condiciones de reacción apropiadas incluyen el calentamiento de los reactivos en un disolvente, preferentemente piridina con adición de piperidina. De acuerdo con la ruta 1, se reduce un éster carboxílico **5-I** hasta el hemiacetal **5-II**, que se condensa con ácido malónico de manera análoga a la ruta 1. Como alternativa, el aldehído **5-VIIa** se puede condensar con ácido malónico para proporcionar el hidroxiaácido **5-IV**. El hidroxiaácido **5-IV** se podría aislar o usar directamente en una etapa de deshidratación para proporcionar **1-V**.  
10 Preferentemente, el hidroxiaácido se esterifica hasta **5-V** que se deshidrata hasta **5-VI** y se hidroliza hasta el ácido **1-V**. Los métodos de deshidratación de **5-IV** y **5-V** se describen en, por ejemplo, M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; P.F. Bevilaqua, J. Org. Chem. 94 (1984), 1430-1434 e incluyen el tratamiento de un hidroxiaácido o éster como **5-IV** o **5-V** con  $P_2O_5$  preferentemente a temperaturas elevadas o el tratamiento con dietilazodicarboxilato y trifeniolfosfina.

15 De acuerdo con la ruta 3 se condensa un éster **5-I** con un éster ácido-CH **5-VIII** para proporcionar un beta ceto éster **5-IX** que se reduce hasta el hidroxieéster **5-X**. Los métodos de condensación de un éster con otro éster ácido -CH se conocen por parte del experto en la materia, así como los métodos para la reducción de un grupo ceto hasta un grupo hidroxilo y se describen en, por ejemplo, M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; T. Kitazume; J. Fluorine Chemistry 42 (1989), 17-29. Posteriormente se convierte **5-X** en el ácido crotonico **1-V** de manera análoga a la descrita anteriormente para **5-V**.

25 En todas las rutas descritas, **1-V** podría estar acompañado por la forma isomérica **1-Va**. Dependiendo de la naturaleza de los radicales  $R^1$  y  $R^2$ , los isómeros **1-V** y **1-Va** se pueden formar en proporciones variables. Por ejemplo, si  $R^2$  es H, el isómero E **1-V** se forma de manera predominante. La forma isomérica **1-V** y **1-Va** se pueden separar por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, por medio de cromatografía, y se pueden usar como isómeros puros en las reacciones posteriores. O **1-V** y **1-Va** se pueden usar como mezcla en reacciones posteriores y los productos isoméricos resultantes se pueden separar en una etapa posterior. Los ácidos insaturados con  $R^1$  = alquilo sustituido con alquilamino o dialquilamino y  $R^2$  = H y  $R^3$  = H también se pueden obtener como se describe en, por ejemplo, los documentos WO2006/127203 o US2003/50222, respectivamente. Los ácidos insaturados con  $R^1$  =  $SF_5$  y  $R^2$  = H y  $R^3$  = H también se pueden obtener como se describe en, por ejemplo, V. K. Brel, Synthesis 2006, 339-343. Los ácidos insaturados con  $R^1$  = alquiltio y alquilsulfonilo y  $R^2$  = H y  $R^3$  = H también se pueden obtener como se describe en, por ejemplo, J. T. Moon, Bioorg. Med. Chem. Letters 20 (2010) 52-55. Muchos ácidos insaturados **1-V** usados como materiales de partida también se encuentran disponibles en el mercado a través de un gran número de  
35 suministradores listados en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

Esquema 6:

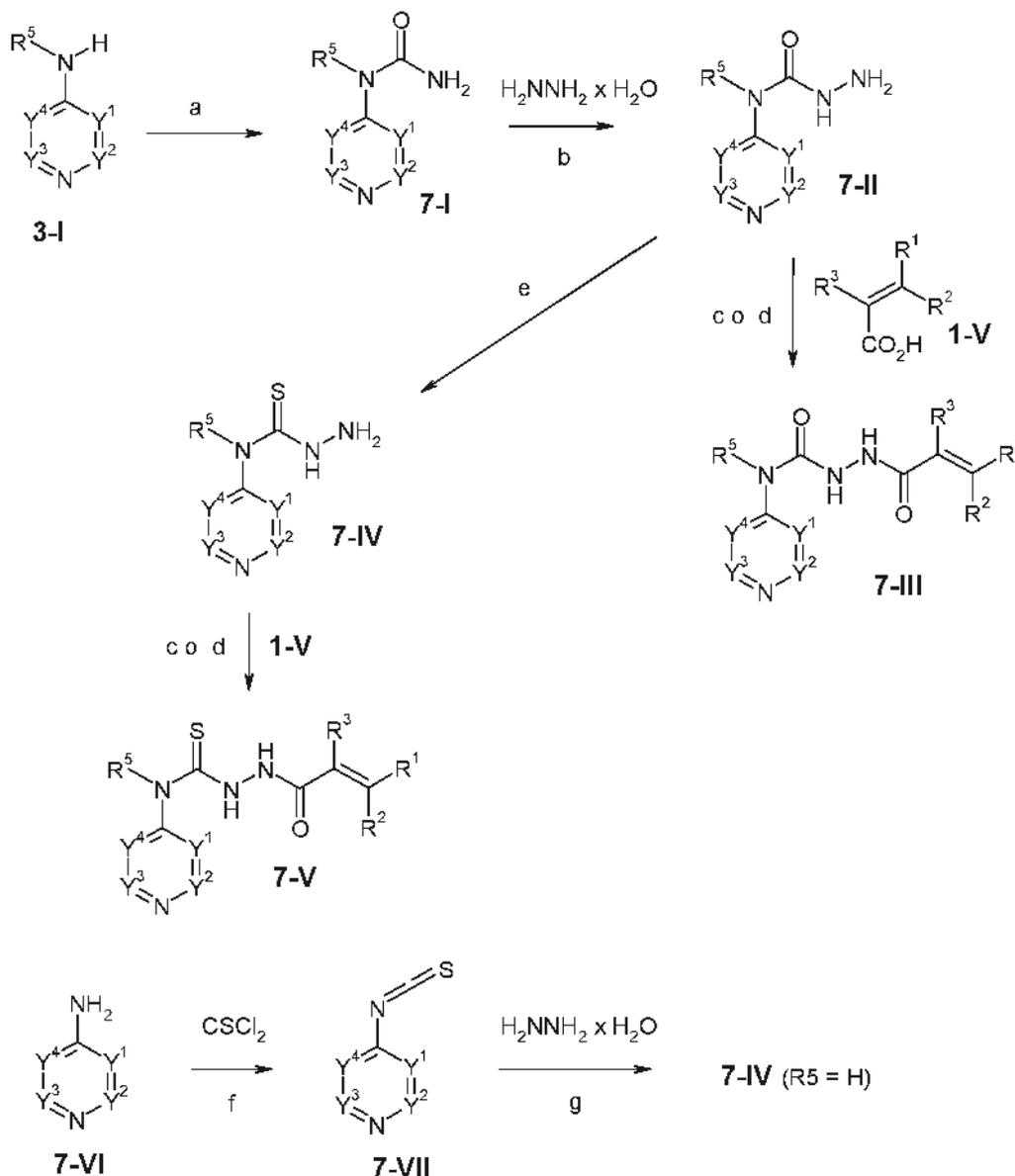


Condiciones a modo de ejemplo: a: hidrazina hidratada, 150 °C; b: DCM, cloruro de oxalilo, DMF, temperatura ambiente; c: benceno, temperatura ambiente; d: acetonitrilo, temperatura ambiente; e: DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, temperatura ambiente

5  
10  
15  
20

Los compuestos de fórmula general **6-IV** se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 6: Se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo **1-I** que contiene un grupo saliente X apropiado con hidrazina para proporcionar el compuesto hidrazino **6-I**. Los grupos salientes apropiados comprenden, por ejemplo, un halógeno tal como cloro. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas elevadas. Se convierte un ácido carboxílico insaturado **1-V** en su cloruro de ácido **6-II** por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, que se convierte en el isocianato de acilo **6-III** por medio de reacción con una sal de isocianato como, por ejemplo, isocianato de plata. Posteriormente, se hace reaccionar **6-III** con el compuesto de hidrazino **6-I** para proporcionar el producto final **6-IV**, por ejemplo, mediante reacción en un disolvente como DMF en presencia de una base como carbonato de potasio. El análogo de tio **6-VI** se sintetiza de forma análoga mediante el empleo del isotiocianato de acilo **6-V**, que se obtiene a partir del cloruro de ácido carboxílico **6-II** mediante reacción con una sal de isocianato como, por ejemplo, isotiocianato de potasio en un disolvente como, por ejemplo, acetonitrilo. Se describen reacciones similares en, por ejemplo, el documento WO2004/48347; O. Tsuge, T. Hatta, R. Mizuguchi, Heterocycles 38, (1994), 235-241; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 157-161; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 153-156.

Esquema 7:



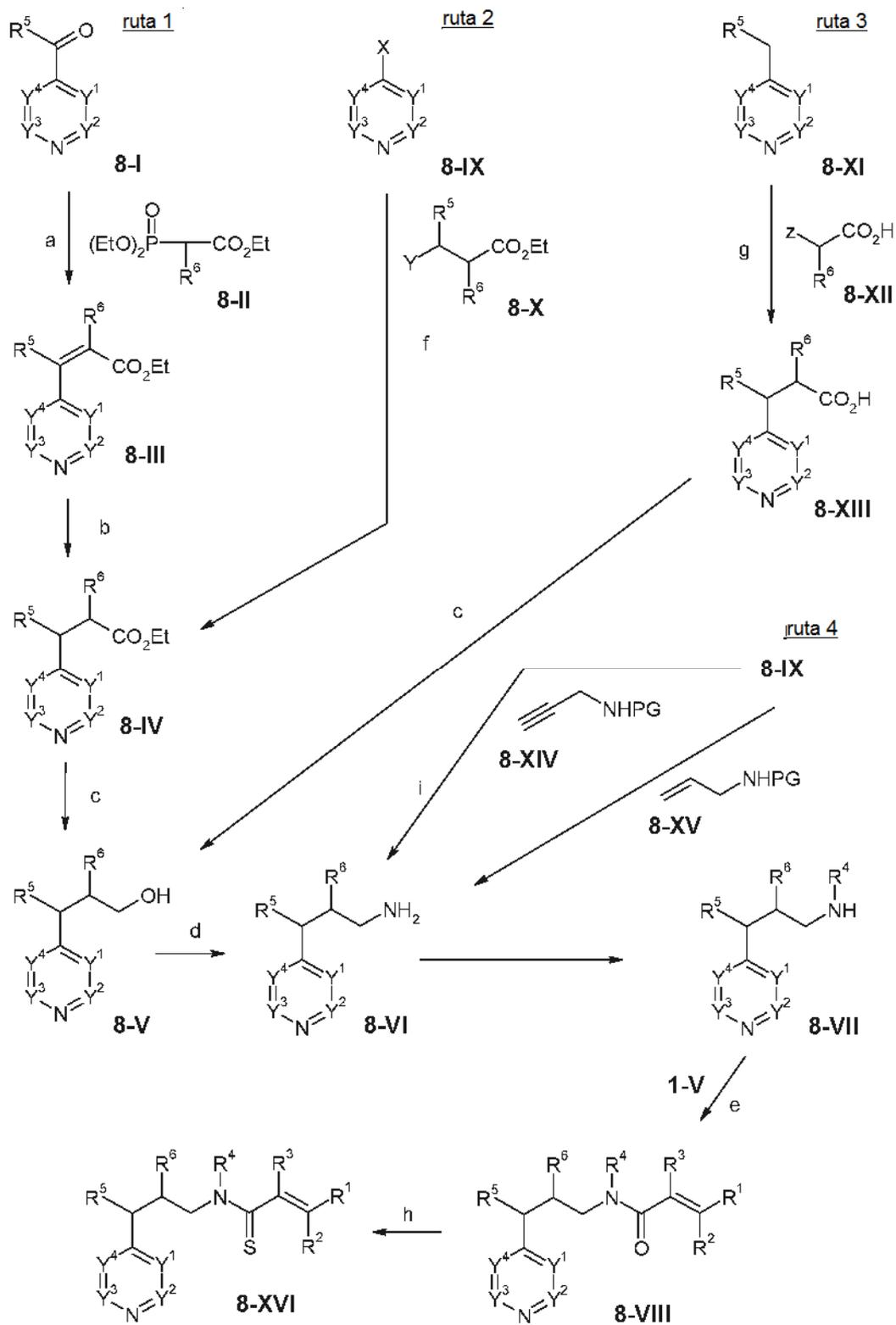
Condiciones a modo de ejemplo: a: cianato de sodio, ácido acético; b: agua, etanol, temperatura de reflujo; c: cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, trietilamina; d: HBTU, diisopropiletilamina; DMF, temperatura ambiente; e: reactivo de Lawesson; f: benceno, trietilamina, temperatura de reflujo; g: THF.

5

Se puede sintetizar un compuesto de fórmula general **7-III** como se muestra en el esquema 7: se convierte una heteroarilamina **3-I** en la correspondiente urea **7-I** mediante tratamiento con cianato sódico. La reacción con hidrazina de acuerdo con la patente de Estados Unidos 5098462 da lugar a la carbazina **7-II** que se somete a acilación con un ácido insaturado **1-V** como se describe en el esquema 1 para proporcionar el producto final **7-III**. El análogo de tioxa **7-V** se obtiene por medio de conversión de la carbazina **7-II** en la tiocarbazina **7-IV** con, por ejemplo, reactivo de Lawesson, seguido de acilación con **1-V** como se ha descrito con anterioridad. La tiocarbazina **7-IV** también se puede obtener por medio de conversión de la heteroarilamina **7-VI** en el isotiocianato **7-VII** por medio de reacción con tiofosgeno seguido de adición de hidrazina.

15

Esquema 8:



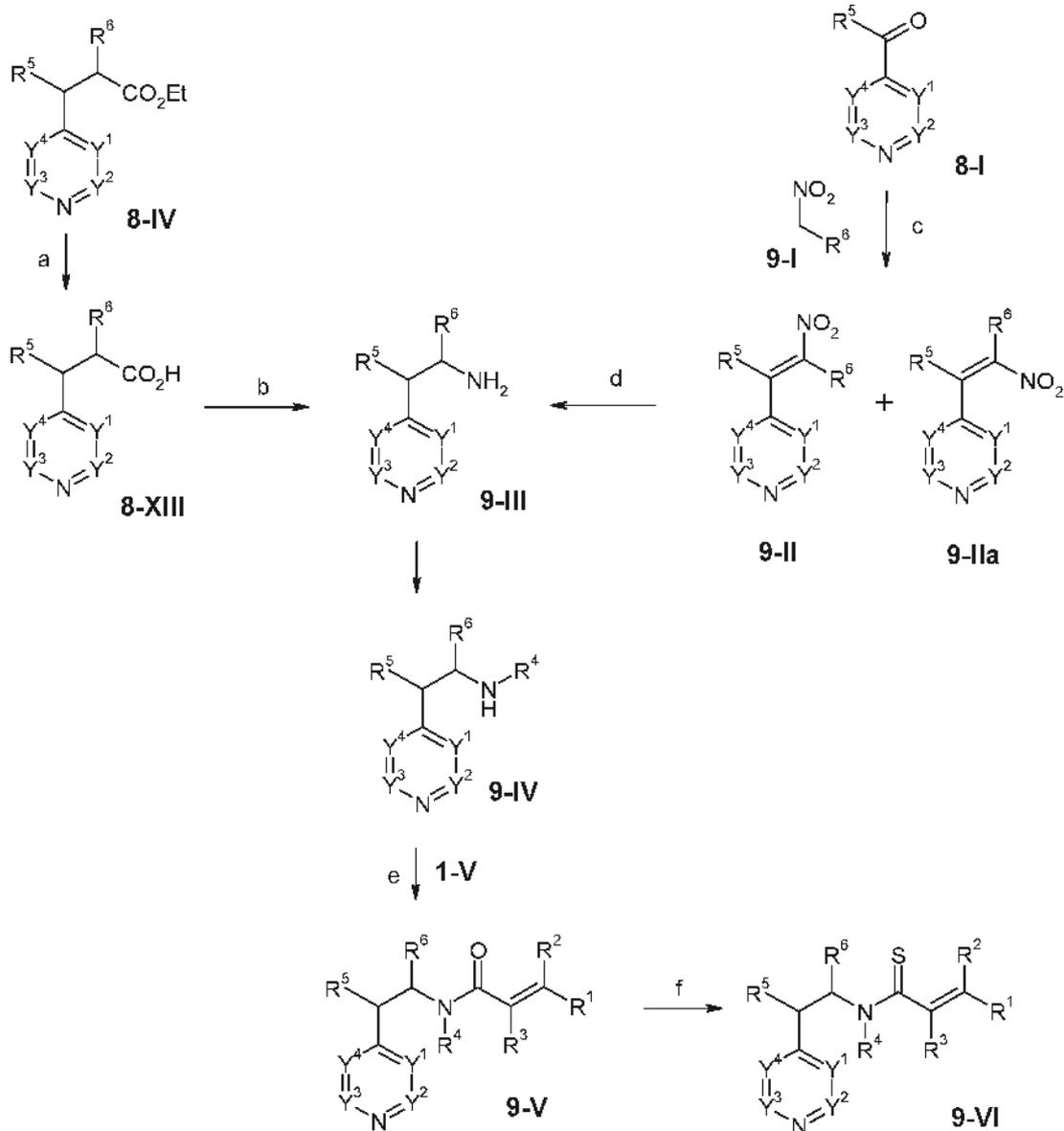
[439]

Condiciones a modo de ejemplo: a: THF, LiOH; b: hidrógeno, etanol, Pd/C; c: LiAlH<sub>4</sub>; d: 1. ftalimida, PPh<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>(COOEt)<sub>2</sub>, THF, 2. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, metanol; e: HBTU, diisopropiletilamina, DMF; f: Zn/Cu, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, dimetilacetamida; g: NaNH<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>; h: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C; i: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, THF.

5

Se puede sintetizar un compuesto de fórmula general **8-VIII** como se muestra en el esquema 8: en la ruta 1 se hace reaccionar un compuesto de heteroarilcarbonilo **8-I** con un derivado de ácido fosfónico **8-II** en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para formar un éster insaturado **8-III** que se reduce hasta el éster saturado **8-IV** mediante métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, hidrogenación con un catalizador apropiado como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal. La reducción del éster hasta el alcohol **8-V** mediante, por ejemplo, un reactor de transferencia de hidruro como hidruro de aluminio y litio va seguida de transformación hasta la amina **8-VI**. La transformación última se puede lograr por medio de, por ejemplo, la síntesis de Gabriel conocida por medio de la formación de una ftalimida intermedia. La sustitución del nitrógeno de **8-VI** para proporcionar **8-VII** se puede lograr por medio de métodos conocidos por el experto en la materia usando, por ejemplo, agentes de alquilación como alquilhalógenos o usando procedimientos de alquilación reductiva como se describe en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1288-1292. La acilación con el ácido insaturado **1-V** en condiciones que se han descrito en el esquema 1 proporciona el producto final **8-VIM**. El experto en la materia puede escoger una ruta alternativa dependiendo de la disponibilidad, por ejemplo la disponibilidad comercial de los materiales de partida. En la ruta 2 se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo **8-IX** que contiene un grupo saliente X apropiado como un halógeno, preferentemente un yodo, con un reactivo orgánico de cinc que se sintetiza, por ejemplo in situ, a partir del éster **8-X** que contiene un átomo de halógeno Y, preferentemente un yodo, por medio de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, como se describe en Sakamoto, T., *Synthesis*, (1988), 485-486 para proporcionar el éster intermedio **8-IV**. En la ruta 3, se hace reaccionar un compuesto de heteroarilalquilo **8-IX** con un ácido carboxílico **8-XII** que contiene un átomo de halógeno z para proporcionar el ácido sustituido **8-XIII** como se describe en, por ejemplo, Adger, B. M., et. Al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1988), 2791-2796, que se reduce hasta el intermedio de hidroxilo **8-V** por medio de métodos conocidos por el experto en la materia. En la ruta 4, se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo **8-IX** que contiene un grupo saliente X apropiado como un halógeno, preferentemente un yodo o un bromo, con una amina protegida **8-XIV** que contiene un triple enlace terminal en un acoplamiento de tipo Sonogashira. La reducción del triple enlace y la retirada del grupo protector dan lugar a la amina **8-VI**. Como alternativa, se puede obtener **8-IV** por medio de acoplamiento de la amina protegida **8-XV** que contiene un doble enlace terminal con **8-IX** en una reacción de tipo Heck seguido de reducción y desprotección. La conversión en el análogo de tiocarbonilo **8-XVI** se puede lograr por medio de tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento de microondas. Otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1277-1280.

Esquema 9:



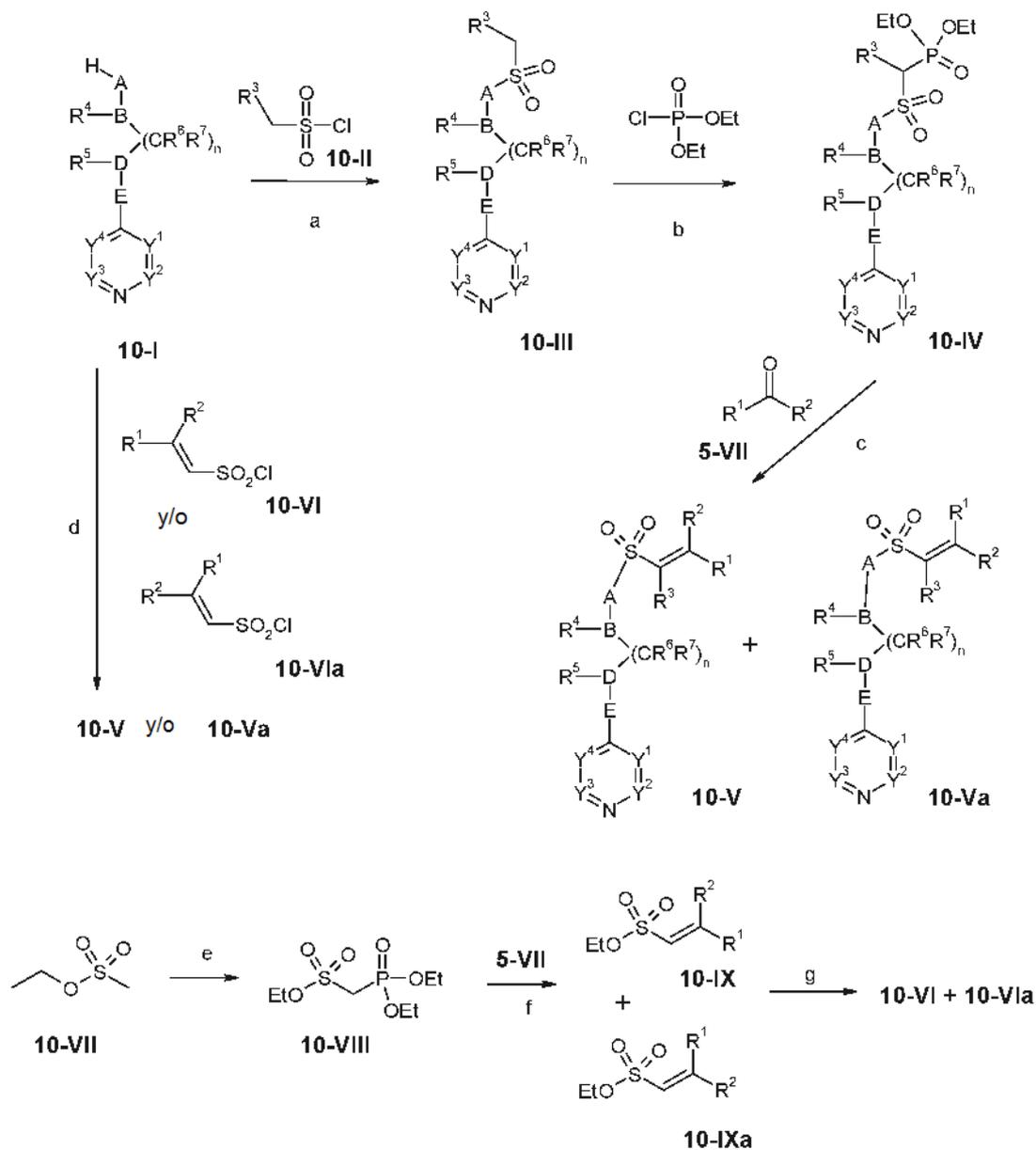
Condiciones a modo de ejemplo: a: NaOH, H<sub>2</sub>O; b: NaN<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; c: 1. DCM, TEA 2. DCM, cloruro de metanosulfonilo, TEA; d: hidrógeno, níquel Raney, metanol; e: HBTU, diisopropiletilamina, DMF; f: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

5

Los compuestos de fórmula general 9-V se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 9: se transforma un ácido heteroarilcarboxílico 8-XIII que se ha descrito en el esquema 8 en la amina 9-III con una reacción de Schmidt como se describe en, por ejemplo, Claudi, F. et al. Eur. J. Med. Chem. 30(5), (1995), 415-421. También se puede obtener 8-XIII mediante hidrólisis del éster 8-IV que se ha descrito en el esquema 8. Como alternativa, se puede transformar un compuesto de heteroarilcarbonilo 8-I en una mezcla de 9-II y la forma isomérica 9-IIa como se describe en, por ejemplo, el documento WO2008/125839 (ejemplo 36) seguido de reducción hasta 9-III como se describe en, por ejemplo, Monti, D. et al. Farmaco, 36(6), (1981), 412-418. La amina primaria de 9-III se sustituye posteriormente como se ha descrito en el esquema 8 y la acilación con un ácido insaturado como se ha descrito en el esquema 1 proporciona el producto final 9-V. La conversión en el análogo de tiocarbonilo 9-VI se puede lograr por medio de tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento de microondas.

15

Esquema 10:

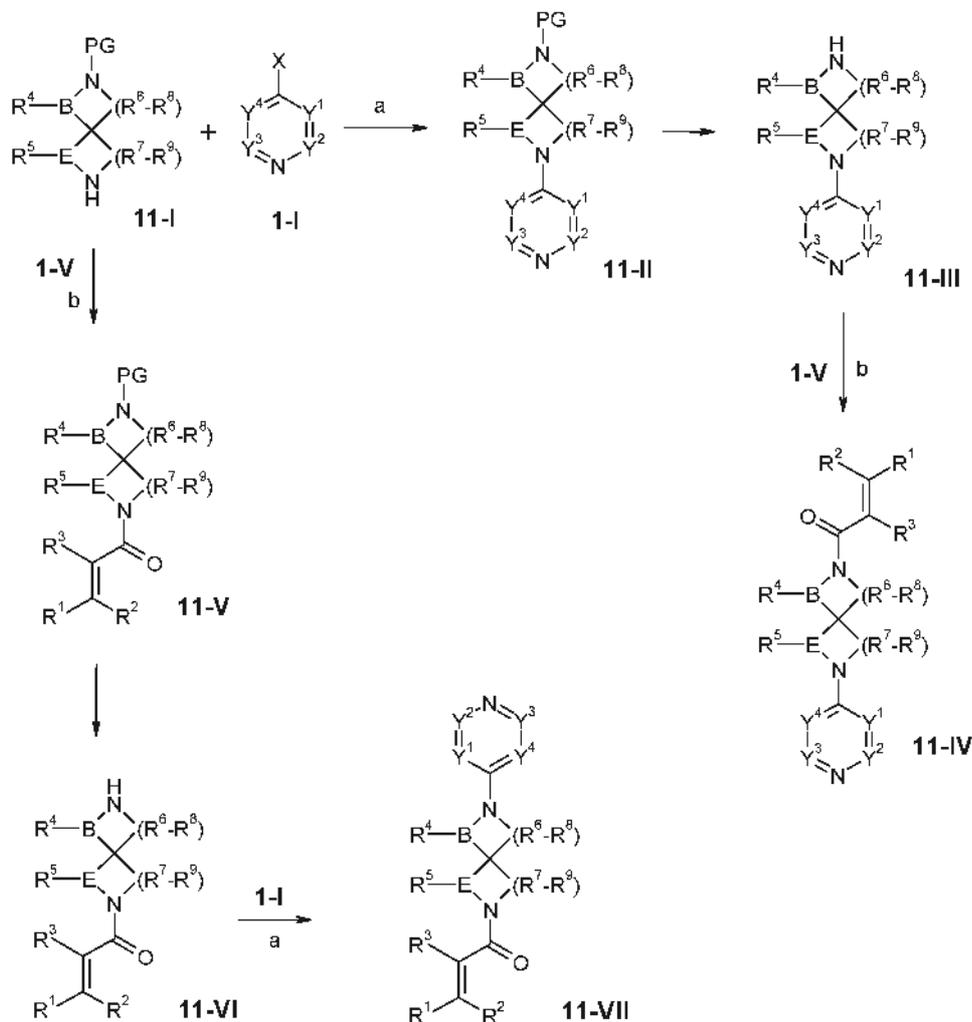


Condiciones a modo de ejemplo: a: DCM, TEA, 0 °C; b: LiN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF, -78 °C; c: LiBr, DBU, THF, -10 °C hasta temperatura ambiente; d: TEA, DCM, ; e: (EtO)<sub>2</sub>POCl, n-butillitio (n-BuLi), THF, -80 °C; f: yoduro de tetrabutilamonio, acetona, reflujo, posteriormente cloruro de sulfurilo, trifenilfosfina, DCM.

Se puede sintetizar un compuesto de fórmula general 10-V como se muestra en el esquema 10: Se hace reaccionar un compuesto 10-I que contiene un grupo-NH con cloruro de ácido alquilsulfónico 10-II en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente como diclorometano. Se puede sintetizar 10-I, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 1, 2, 3, 4, 8 o 9. Se desprotona la sulfonamida 10-III con una base fuerte como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio o n-butillitio a baja temperatura tal como -78 °C y se hace reaccionar con dietilclorofosfato para proporcionar 10-IV. Posteriormente, se hace reaccionar 10-IV con un compuesto de carbonilo 5-VII para proporcionar el producto final 10-V. La última etapa se lleva a cabo en presencia de bromuro de litio y una base fuerte como 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se describen reacciones similares en, por ejemplo, Z. Wröbel, Tetrahedron 57 (2001), 7899-7907. Dependiendo de la naturaleza de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se pueden formar los productos finales 10-V y 10-Va en proporciones variables. Por ejemplo, si R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es H, entonces el isómero E 10-V se forma de manera predominante. Si se forma una mezcla de 10-V y 10-Va, ésta se puede separar por métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante cromatografía. Como alternativa, se puede sintetizar cloruro de vinilsulfonilo 10-VI partiendo en primer lugar del metanosulfonato 10-VII mediante desprotonación y reacción con dietilclorofosfato, seguido de desprotonación y reacción con un compuesto de carbonilo 5-VII que

conduce al sulfonato insaturado **10-IX** que se convierte en **10-VI**. Este cloruro de sulfonilo se acopla posteriormente al compuesto amino **10-I** para proporcionar el producto final **10-VI**.

Esquema 11:



5 Condiciones a modo de ejemplo: a: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, BINAP, terc-butilato de potasio, TEA, tolueno, b: HBTU, diisopropiltilamina, DMF

10 Se puede sintetizar un compuesto espiro que se forma cuando se une R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une a R<sup>9</sup> para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> como se muestra en el esquema 11: Se acopla una diamina espirocíclica **11-I** con un compuesto de heteroarilo **1-I** para proporcionar **11-II**. El **11-I** se puede monoproteger por medio de un grupo protector apropiado como los que se han descrito en el esquema 1. La síntesis de los compuestos como **11-I** se ha descrito en, por ejemplo, Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525-3526 and Burckhard, J., Guerot, C., Knust, H., Rogers-Evans, M., Carreira, E.M., Organic Lett. 12 (2010), 1944-1947. Se puede usar catálisis de Pd empleando una molécula que contiene Pd como acetato de paladio o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, un ligando que contiene fósforo como BINAP, una base como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio en un disolvente como un disolvente que contiene éter tal como éter dietílico, dioxano o tetrahydrofurano, o un disolvente inerte como tolueno como se describe en, por ejemplo, Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525-3526. La desprotección y acilación con un ácido insaturado **1-V** proporciona el producto final **11-IV**. La secuencia se podría alterar de forma que primero se somete a acilación la diamina espirocíclica **11-I** para proporcionar **11-V**. La desprotección y el acoplamiento con el compuesto de heteroarilo **1-I** proporcionan **11-IV**.

25 Los compuestos de heteroarilo **1-I** y **8-IX** se pueden sintetizar por medio de diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Se describen derivados de quinolina en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes II, parte 1, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1991; se describen derivados de piridina en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes II, parte 2, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York,

1992; se describen pirimidinas en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E9b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes IV, parte 2a, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1998; se describen derivados de quinazolina en E. Schaumann (editor), en volumen E9b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes IV, parte 2b, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1997; piridazinas y cinolinas en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E9b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes IV, parte I., 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1997; piridopiridinas en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 63, The Naphthyridines, D. J. Brown, P. Wipf, E. C. Taylor (Eds), John Wiley & Sons, Nueva York, 2007; se describen tienopirimidinas, furopiridinas, tienopirimidinas, furopirimidinas, pirrolpiridinas, pirazolopirimidinas, pirazolopiridinas, piridopiridinas y triazolopirimidinas en, por ejemplo, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Editores), volumen 7 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science Ltd., Oxford - Nueva York, 1996. La síntesis de furopiridinas se describe también en, por ejemplo, S. Shiotani, K. Tanaguchi, J. Heterocyclic Chem., 33, (1996), 1051-1056; S. Shiotani, K. Tanaguchi, J. Heterocyclic Chem., 34, (1997), 925-929. Se describen 2,3-dihidrofuropiridinas en, por ejemplo, F. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaument, Synlett, (2009), 92-96. Se describen 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridinas en, por ejemplo, B. Joseph, A. Benarab, G. Guillaument, Heterocycles 38, (1994), 1355-1360. Muchos compuestos de heteroarilo 1-I usados como materiales también se encuentran comercialmente disponibles en un número de suministradores tal y como se lista en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

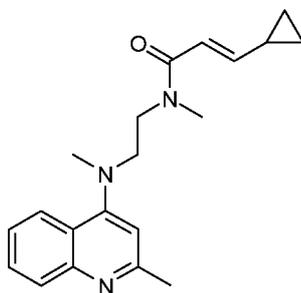
Las aminas 1-II, 1-VII, 2-I, 3-I, 7-VI, y los derivados de amino ácido 3-II, usados como materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles en varios proveedores, así como también los ésteres carboxílicos 5-I y 5-VIII, aldehídos 5-VIIa, cetonas 8-I, éster halocarboxílicos 8-X, derivados halocarboxílicos 8-XII, derivados de ácido fosfónico 8-II y compuestos de carbonilo 5-VII como se lista en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD).). Además, los ésteres carboxílicos se pueden obtener por medio de métodos conocidos por el experto en la materia y se describen en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E5 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids and Derivatives, parte I., 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. Del mismo modo, los aldehídos se pueden obtener por medio de métodos descritos en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E3 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Aldehydes, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1983 y las cetonas como se describe en, por ejemplo, volumen VII, parte 2 a-c de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Ketones I-III, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1973-1977.

## B. Ejemplos de Síntesis

Los siguientes ejemplos son con fines ilustrativos únicamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Los compuestos se nombraron usando Symyx®draw versión 3.1.Net software (Symyx Technologies, Inc.).

Los métodos descritos en los ejemplos se pueden adaptar fácilmente por parte del experto en la materia para preparar otros compuestos, y a sus intermedios. Por ejemplo, el experto en la materia podría sustituir en los ejemplos los compuestos de partida ejemplificados por otros compuestos de las fórmulas 1-I, 1-II, 1-V, 1-VII, I-IX, 2-I, 3-I, 3-II, 3-VI, 5-I, 5-VII, 5-VIII, 5-XI, 7-VI, 8-I, 8-II, 8-IX, 8-X, 8-XI, 8-XII, 10-I, 10-II, 10-V (por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles), desarrollar adaptaciones rutinarias de las condiciones de reacción, en caso de haberlas, y usarlas para la síntesis de compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención.

**Ejemplo 1:** Síntesis de (*E*)-3-ciclopropil-N-metil-N-[2-[metil-(2-metil-4-quinolil)amino]etil]prop-2-enamida (A-197)



**Etapa A:** N,N'-Dimetil-N-(2-metil-4-quinolil)etano-1,2-diamina

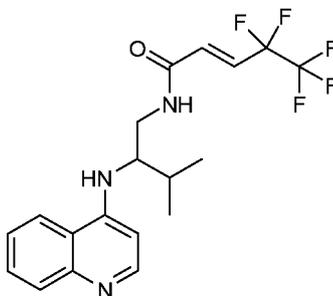
Se mezcló 4-cloroquinaldina (1,5 g, 5 mmol) con N,N'-dimetiletilendiamina (2,45 ml, 25 mmol) y 1-metoxi-2-propanol (8 ml) y se agitó a 110 °C durante la noche. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía en columna (columna de sílice pre-rellena, gradiente de heptano / acetato de etilo que contiene cada uno trietilamina al 1 %). Se obtuvieron 0,4 g (1,75 mmol; 35 %). MS (APCI) m/z = 230,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa B:** Ácido (*E*)-3-ciclopropilprop-2-enoico

Se mezclaron ácido malónico (18,9 g, 180 mmol), ciclopropanocarbaldéhid (4,5 g, 60 mmol) y piperidina (0,7 ml) con piridina (37 ml) y se agitaron a reflujo durante 2 horas, se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en ácido clorhídrico 2 M (200 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (60 ml). Las fases orgánicas se combinaron, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna de sílice pre-rellena, gradiente de éter de petróleo / acetato de etilo). Se obtuvieron 6,2 g de un sólido cristalino blanquecino (51,6 mmol, 86%). MS (APCI)  $m/z = 112,9 [M+H]^+$ .

**Etapa C:** (*E*)-3-Ciclopropil-N-metil-N-[2-[metil-(2-metil-4-quinolil)amino]etil]prop-2-enamida

Se disolvieron ácido (*E*)-3-ciclopropilprop-2-enoico (22 mg, 0,2 mmol) y HBTU (76 mg, 0,2 mmol) en una mezcla 1:1 de THF anhidro y DMF anhidra (2 ml). Después de 5 minutos, se añadieron *N,N'*-dimetil-*N*-(2-metil-4-quinolil)etano-1,2-diamina (52 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (62  $\mu$ l, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene  $NH_3$  de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 28,3 mg (0,087 mmol, 43,5 %).

**Ejemplo 2:** Síntesis de (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-*N*-[3-metil-2-(4-quinolilamino)butil]pent-2-enamida (B-4)**Etapa A:** 1-etoxi-2,2,3,3,3-pentafluoro-propan-1-ol

Se disolvió 2,2,3,3,3-pentafluoropropionato de etilo (10,99 gramos, 57,2 mmol) en metanol anhidro (57 ml) y se enfrió en argón hasta  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadieron borohidruro de sodio (2,16 gramos, 57,2 mmol) en cuatro partes. Después de que se completara la adición, se continuó la agitación durante una hora y se mantuvo la temperatura por debajo de  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . Se enfrió la mezcla hasta  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió ácido clorhídrico 1 M (172 ml) gota a gota de forma que la temperatura permaneció por debajo de  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces), se secaron sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 9,76 g (50,3 mmol, 88 %) y se usaron directamente en la siguiente etapa.

**Etapa B:** Ácido 6,6,7,7,7-pentafluoro-3-hidroxi-pentanoico

Se mezcló 1-etoxi-2,2,3,3,3-pentafluoro-propan-1-ol (9,76 g, 50,3 mmol) con ácido malónico (15,73 g, 0,15 moles), piperidina (0,611 ml) y piridina (30 ml) y se calentó a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  hasta que cesó el desprendimiento de gas (4 horas). El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trató con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con éter dietílico (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 9,81 g (47,2 mmol, 94%) y se usaron directamente en la siguiente etapa.

**Etapa C:** 4,4,5,5,5-Pentafluoro-3-hidroxi-pentanoato de etilo

Se disolvió 6,6,7,7,7-pentafluoro-3-hidroxi- (9,81 g, 47,2 mmol) en etanol anhidro (47 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,534 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadió una solución de ácido clorhídrico en metanol anhidro (1 M, 8 ml) y se continuó el calentamiento durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se obtuvieron 11,9 g que se usaron directamente en la siguiente etapa.

**Etapa D:** (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoato de etilo

Se disolvió 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxi-pentanoato de etilo (11,9 g de la etapa C) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se añadió pentóxido de fósforo en pequeñas proporciones hasta que el educto se absorbió de forma casi completa. Se elevó la temperatura lentamente hasta  $140\text{ }^\circ\text{C}$  hasta obtener un jarabe marrón. Se conectó el matraz a un aparato de destilación y se aisló el producto por medio de destilación a presión reducida (50 mbar,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ). Se obtuvieron 5,5 g (25,2 mmol, 50 % en 2 etapas).

**Etapa E:** Ácido (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico

5 Se suspendió (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoato de etilo (5,5 g, 25,2 mmol) en NaOH al 10 % (14,5 ml) y se calentó a reflujo hasta obtener una solución homogénea (40 min). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se lavó la mezcla con éter dietílico (2x) y se acidificó bajo enfriamiento con hielo con ácido sulfúrico concentrado. Se extrajo la mezcla con éter dietílico (3x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se retiró el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 2,64 g (13,9 mmol, 55 %). MS (ES)  $M/z = 189,0 [M-H]^-$ .

**Etapa F:** 3-Metil-2-(4-quinolilamino)butanamida

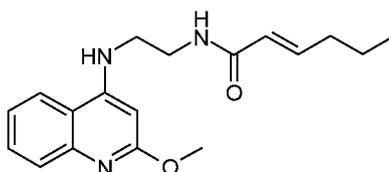
15 Se mezclaron 4-cloroquinolina (0,82 g, 5 mmol), valinamida (0,64 g, 5,5 mmol) y diisopropilamina (1,9 ml, 11 mmol) con 1-metoxi-2-propanol (8 ml) y se calentó con agitación a reflujo durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó 3 veces con acetato de etilo y se basificó con NaOH al 50 %. Se filtró un precipitado formado y se secó al aire para proporcionar 0,2 g de un sólido (0,78 mmol, 14 %). MS (APCI)  $M/z = 243,6 [M+H]^+$ .

**Etapa G:** 3-Metil-N2-(4-quinolil)butano-1,2-diamina

20 Se disolvió 3-metil-2-(4-quinolilamino)butanamida (460 mg, 1,9 mmol) en THF anhidro THF (30 ml) bajo argón, se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió una solución 1 M de borano en THF anhidro (8 ml, 8 mmol) con agitación. Se continuó agitando durante 1 hora a 0 °C, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación. La mezcla se inactivó con NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Se evaporó la fase orgánica a sequedad a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (columna de sílice pre-rellena, gradiente de acetato de etilo / metanol que comprendía 1 % de amoníaco). Se obtuvieron 220 mg (0,96 mmol, 51 %). MS (APCI)  $m/z = 229,8 [M+H]^+$ .

**Etapa H:** (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-N-[3-metil-2-(4-quinolilamino)butil]pent-2-enamida

30 Se disolvió ácido (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico (29 mg, 0,15 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se añadieron HBTU (60 mg, 0,15 mmol) y diisopropilamina (26 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-metil-N2-(4-quinolil)butano-1,2-diamina (34,4 mg, 0,15 mmol) disuelta en 1 ml de DMF anhidra junto con diisopropilamina (26 ml, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene  $NH_3$  de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 7,3 mg (0,018 mmol, 12 %).

**Ejemplo 3:** Síntesis de (*E*)-N-[2-[(2-metoxi-4-quinolil)amino]etil]hex-2-enamida (A-177)**Etapa A:** 4-Cloro-2-metoxi-quinolina

45 A una solución de (2,5 g, 12,6 mmol) de 2,4-dicloro-quinolina en tolueno anhidro (20 ml), se le añadió una suspensión de metóxido de sodio sólido (2,5 g, 46,3 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 16 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se lavó con 50 ml de tolueno. Se evaporó el filtrado a sequedad a presión reducida para proporcionar un sólido rojo (2,1 g, 10,8 mmol), 86 %. MS (ES)  $M/z = 193,1 [M-H]^+$ .

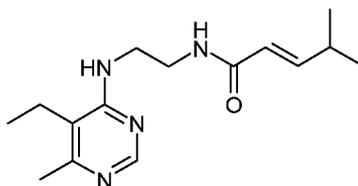
**Etapa B:** N-(2-Metoxi-4-quinolil)etano-1,2-diamina

50 Se mezclaron 4-cloro-2-metoxi-quinolina (484 mg, 2,5 mmol) y 1,2-diaminoetano (751 mg, 12,5 mmol) con 1-metoxi-2-propanol y se agitó a 110 °C durante 24 horas. Se evaporó la mezcla a sequedad y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (columna de sílice, pre-rellena, gradiente de acetato de etilo / metanol que comprendía 1 % de trietilamina). Se obtuvieron 0,324 g (1,49 mmol; 60 %). MS (APCI)  $m/z = 218,0 [M+H]^+$ .

55

**Etapa C:** (*E*)-*N*-[2-[(2-Metoxi-4-quinolil)amino]etil]hex-2-enamida

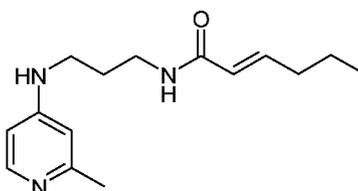
Se disolvió *N*-(2-metoxi-4-quinolil)etano-1,2-diamina (21,7 mg, 0,1 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) junto con trietilamina (17,4 ml, 0,125 mmol). Se añadió cloruro de (*E*)-hex-2-enoilo (16,6 mg, 0,125 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10 % (2 veces), agua y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 3,4 mg (0,0109 mmol, 11 %).

**Ejemplo 4:** Síntesis de (*E*)-*N*-[2-[(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)amino]etil]-4-metil-pent-2-enamida (A-20)**Etapa A:** Clorhidrato de *N*-(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)etano-1,2-diamina

Se mezcló 4-cloro-5-etil-6-metilpirimidina (570 mg, 4 mmol) con 1,2-diaminoetano (2 ml, 30 mmol) y se agitó a 150 °C en un recipiente cerrado bajo calentamiento por microondas. Se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida para proporcionar 1,255 g de un sólido. MS (APCI) *m/z* = 181,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa B:** (*E*)-*N*-[2-[(5-Etil-6-metil-pirimidin-4-il)amino]etil]-4-metil-pent-2-enamida

Se disolvió ácido (*E*)-4-metilpent-2-enoico (46 mg, 0,4 mmol), se añadieron HBTU (152 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (82 μl, 0,6 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF anhidra y acetonitrilo anhidro (2 ml), después de 20 minutos se añadió clorhidrato de *N*-(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)etano-1,2-diamina (40 mg, 0,185 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 9 mg (0,033 mmol, 18 %).

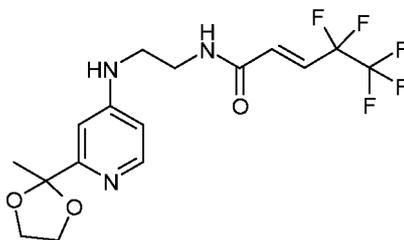
**Ejemplo 5:** Síntesis de (*E*)-*N*-[3-[(2-metil-4-piridil)amino]propil]hex-2-enamida (A-89)**Etapa A:** Clorhidrato de *N*-(2-metil-4-piridil)propano-1,3-diamina

Se mezcló 4-cloro-2-picolina (441 μl, 4 mmol) con 1,3-diaminopropano (1,67 ml, 20 mmol) y se agitó en un recipiente cerrado a 180 °C bajo calentamiento de microondas durante una hora. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió tolueno al residuo y se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida para proporcionar 1,076 g de un sólido. MS (APCI) *m/z* = 165,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa B:** (*E*)-*N*-[3-[(2-Metil-4-piridil)amino]propil]hex-2-enamida

Se disolvieron ácido (*E*)-4-hex-2-enoico (23 mg, 0,2 mmol) y HBTU (76 mg, 0,2 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF anhidra y acetonitrilo anhidro (2 ml), después de 5 minutos se añadió trietilamina (82 ml, 0,6 mmol) clorhidrato de *N*-(2-metil-4-piridil)propano-1,3-diamina (40 mg, 0,2 mmol). Se añadió óxido de aluminio básico a la mezcla, se continuó agitando durante una hora, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 20,2 mg (0,077 mmol, 39 %).

**Ejemplo 6:** Síntesis de (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-N-[2-[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-piridil]amino]etil]pent-2-enamida (A-133)



5

**Etapa A:** 4-Cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina

Se mezclaron 1-(4-cloro-2-piridil)etanona (440 mg, 2,83 mmol) y etilenglicol (480 mg, 3 mmol) con tolueno (10 ml), se añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se evaporó la mezcla a sequedad para dar lugar a 523 mg de un sólido (2,6 mmol, 93 %). MS (APCI)  $m/z = 200,0$   $[M+H]^+$ .

10

**Etapa B:** N-[2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-piridil]etano-1,2-diamina

Se mezcló 4-cloro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (500 mg, 2,5 mmol) con 1,2-diaminoetano (1,09 ml, 26,2 mmol) y se agitó en un recipiente cerrado a 180 °C bajo calentamiento de microondas durante 30 minutos en dos lotes. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo sólido se lavó con acetona. Se evaporó la solución de lavado a sequedad y este residuo sólido se lavó con acetonitrilo. Los residuos sólidos se combinaron y secaron a presión reducida para dar lugar a 531 mg de un sólido (2,38 mmol, 95 %). MS (APCI)  $m/z = 224,1$   $[M+H]^+$ .

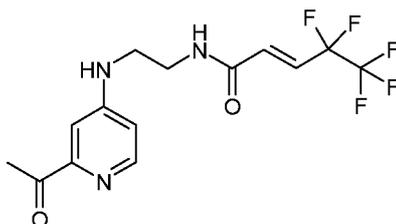
15

**Etapa C:** (*E*)-4,4,5,5,5-Pentafluoro-N-[2-[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-piridil]amino]-etil]pent-2-enamida

Se disolvió ácido (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico (133 mg, 0,7 mmol) y HBTU (265 mg, 0,7 mmol) en una mezcla 2:1 de DMF anhidra y THF anhidro (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-piridil]etano-1,2-diamina (100 mg, 0,45 mmol) y la agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía  $NH_3$  al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 47 mg (0,12 mmol, 26 %).

25

**Ejemplo 7:** Síntesis de (*E*)-N-[2-[[2-(2-acetil-4-piridil)amino]etil]-4,4,5,5,5-pentafluoro-pent-2-enamida (A-134)



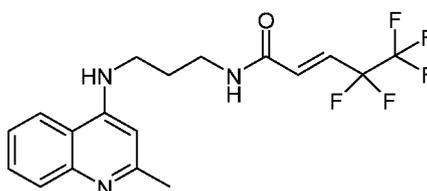
30

Se disolvió (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-N-[2-[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-piridil]amino]-etil]pent-2-enamida (35 mg, 0,09 mmol) en acetona (1 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 M (0,5 ml) y se agitó la mezcla en un recipiente cerrado a 100 °C durante 15 minutos con calentamiento de microondas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía  $NH_3$  al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 2,5 mg (0,0071 mmol, 7,9 %).

35

40

**Ejemplo 8:** Síntesis de (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoro-N-[3-[[2-(2-metil-4-quinolil)amino]propil]pent-2-enamida (A-217)



**Etapa A:** N-[2-[[2-(2-Metil-4-quinolil)amino]propil]carbamato de *terc*-butilo

45

Se suspendieron acetato de paladio (II) (126 mg, 0,56 mmol), carbonato de cesio (2,6 g, 8 mmol) y BINAP (498 mg, 0,8 mmol) en dioxano anhidro bajo atmósfera de argón y se sometió a tratamiento por ultrasonidos durante 40 minutos. A esta solución se le añadieron 4-cloroquinaldina (711 mg, 4 mmol) y (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (697 mg, 4 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad, el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se filtró a través de una columna rellena con alúmina básica. El producto se eluyó con acetato de etilo, la solución se evaporó a sequedad y se obtuvieron 771 mg (2,44 mmol, 61 %). MS (APCI)  $m/z = 315,8 [M+H]^+$ .

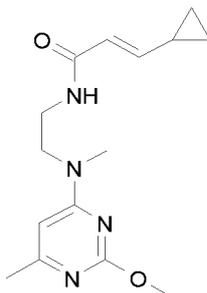
10 **Etapa B:** Clorhidrato de N-(2-metil-4-quinolil)propano-1,3-diamina

Se disolvió N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]propil]carbamato de *tert*-butilo (771 mg, 2,44 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, el residuo se disolvió en dioxano y se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió de nuevo en dioxano y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano para precipitar la sal clorhidrato del producto que se filtró y se secó a presión reducida. MS (APCI)  $m/z = 216,1 [M+H]^+$ .

**Etapa C:** (*E*)-4,4,5,5,5-Pentafluoro-N-[3-[(2-metil-4-quinolil)amino]propil]pent-2-enamida

20 Se disolvió ácido (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico (38 mg, 0,2 mmol) y HBTU (76 mg, 0,2 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF anhidra y acetonitrilo anhidro (2 ml), después de 5 minutos se añadió trietilamina (82  $\mu$ l, 0,6 mmol) y clorhidrato de N-(2-metil-4-quinolil)propano-1,3-diamina (48 mg, 0,24 mmol) y la agitación se continuó durante 3 horas. Se añadió óxido de aluminio básico a la mezcla, se continuó agitando durante una hora, se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 28,4 mg (0,076 mmol, 38 %).

**Ejemplo 9:** Síntesis de (*E*)-3-ciclopropil-N-[2-[(2-metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]etil]prop-2-enamida (A-77)



30 **Etapa A:** 4-Cloro-2-metoxi-6-metil-pirimidina

A metanol anhidro (10 ml) se le añadió sodio (230 mg, 10 mmol) y se agitó la mezcla en atmósfera de argón hasta que se formó una solución transparente. Se añadió esta solución gota a gota durante dos horas con agitación a una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (1,79 g, 11 mmol) en metanol anhidro (10 ml) bajo enfriamiento de forma que la temperatura permaneció por debajo de 10 °C. Se continuó la agitación durante 30 minutos, después se añadió agua (2 ml), se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a sequedad a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna (columna de sílice pre-rellena, gradiente de heptano / acetato de etilo). Se obtuvieron 750 mg (4,75 mmol, 47 %). MS (APCI)  $m/z = 159,2 [M+H]^+$ .

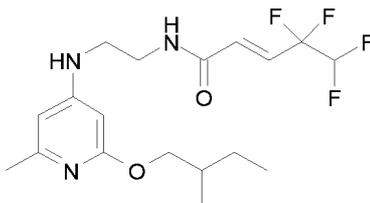
40 **Etapa B:** N-(2-Metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-N-metil-etano-1,2-diamina

Se mezcló 4-cloro-2-metoxi-6-metil-pirimidina (320 mg, 2 mmol) con N-Boc-N'-metil-2,3-diaminoetano (464 mg, 2,2 mmol), diisopropiletilamina (285 mg, 2,2 mmol) y se éter monometílico de dipropilenglicol (4 ml) y se agitó durante la noche a 120 °C. Se evaporó la mezcla a sequedad. Se disolvió el residuo en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminaron los volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en dioxano y se evaporó de nuevo. La disolución en diclorometano y la evaporación se repitieron dos veces. El residuo se disolvió en agua, se basificó con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la fase orgánica dio lugar a 450 mg de un aceite viscoso marrón claro (cuantitativo). MS (APCI)  $m/z = 197,1 [M+H]^+$ .

50

**Etapa C:** (*E*)-3-Ciclopropil-N-[2-[(2-metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-metilamino]etil]prop-2-enamida

Se disolvieron ácido (*E*)-3-ciclopropilprop-2-enoico (11,2 mg, 0,1 mmol) y diisopropiletilamina (17,4 µl, 1 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml), se añadió HBTU (39 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos temperatura ambiente. Se añadieron N-(2-metoxi-6-metil-pirimidin-4-il)-N-metil-etano-1,2-diamina (19,6 mg, 0,1 mmol) y diisopropiletilamina (17,4 µl, 0,1 mmol), en DMF anhidra (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó la mezcla resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 13,7 mg (0,047 mmol, 47,2 %).

**Ejemplo 10:** Síntesis de (*E*)-4,4,5,5-tetrafluoro-N-[2-[[2-metil-6-(2-metilbutoxi)-4-piridil]amino]etil]pent-2-enamida (A-323)**Etapa A:** 1-Óxido de 2-cloro-6-metil-piridina

Se disolvió 2-cloro-6-metilpiridina (12,76 g, 0,1 mol) junto con ácido m-cloroperbenzoico (17,56 g, 0,15 mol) en DCM (100 ml) y se agitó a 40 °C durante 90 minutos. Se retiró el baño de calentamiento y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con solución de tiosulfato de sodio saturado y se ajustó el pH a 8 con NaOH 1 M. Las fases se separaron, se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases combinadas sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida y se retiró la 2-cloro-6-metilpiridina que no había reaccionado por medio de destilación (2 mbar, 65 °C). Se obtuvo 1-óxido de 2-cloro-6-metilpiridina en forma de residuo (6,0 g de un aceite amarillo, 0,042 mol, 42 %). MS (ESI) = 144,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa B:** 1-Óxido de 2-cloro-4-nitro-6-metil-piridina

Se disolvió 1-óxido de 2-cloro-6-metil-piridina (5,0 g, 0,035 mol) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) a 0 °C. Se añadió una mezcla enfriada en hielo de ácido nítrico concentrado (12 ml) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento, se continuó la agitación durante 3 horas a 90 °C. Se vertió la mezcla en una mezcla de agua con hielo y acetato de etilo y se retiró el precipitado resultante por medio de filtración. Se separaron las fases del filtrado, la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo, se basificó con NaOH y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se combinó el residuo con el residuo filtrado anterior para dar 6,21 g de un sólido amarillo (0,033 mol, 94 %). MS (ESI) = 189,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa C:** 2-Cloro-4-nitro-6-metil-piridina

Se disolvió 1-óxido de 2-cloro-4-nitro-6-metil-piridina (6,2 g, 0,033 mol) en cloroformo (100 ml), se añadió tricloruro de fósforo (22,6 g, 0,165 mol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se neutralizó con carbonato de potasio sólido. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida después de lo cual se obtuvieron 5,326 g de un aceite marrón (0,031 mol, 94%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa D:** N-(2-Cloro-6-metil-4-piridil)etano-1,2-diamina

Se disolvió 2-cloro-4-nitro-6-metil-piridina (5,29 g, 0,031 mol) en etanol (100 ml) y se añadió gota a gota con agitación a una solución de etilendiamina (18,4 g, 0,31 mol) en etanol (200 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se retiró el exceso de etilendiamina por medio de evaporación azeotrópica con tolueno a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en cloroformo, se extrajo tres veces con HCl 1 M, se basificaron los extractos acuosos combinados con NaOH y se extrajeron con DCM y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se retiró el disolvente a presión reducida después para producir 3,92 g de un residuo sólido (0,021 mol, 68 %). MS(APCI) m/z = 186,0 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa E:** N-[2-Metil-6-(2-metilbutoxi)-4-piridil]etano-1,2-diamina

Se combinó N-(2-cloro-6-metil-4-piridil)etano-1,2-diamina (0,205 g, 1,2 mmol) con la sal de sodio de 2-metilbutan-1-ol (0,66 g, 6 mmol), que se había obtenido por medio de tratamiento de 2-metilbutan-1-ol con dispersión de hidruro de sodio en THF), difeniléter (2,2 g) y DMSO (0,75 ml). Se calentó la mezcla 160 °C durante 16 horas y se purificó por

medio de cromatografía (sílice, acetato de etilo / metanol, NH<sub>3</sub> concentrado al 1 %) para dar lugar a 200 mg de un aceite marrón (0,84 mmol, 70 %). MS(APCI) m/z = 237,9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa F:** 4,4,5,5-Tetrafluoro-3-oxo-pentanoato de etilo

Se enfrió hexametildisilazida de litio (250 ml de una solución 1 M en THF, 0,25 mol) en atmósfera de argón hasta -78 °C y se añadió acetato de etilo (23 ml, 0,26 mol) gota a gota con agitación. Se continuó agitando durante una hora a -78 °C, posteriormente se añadió 2,2,3,3-tetrafluoropropionato (22 g, 0,137 mol) gota a gota con agitación. Se continuó agitando durante tres horas a -78 °C, después se añadió una solución saturada de cloruro amónico (175 ml) gota a gota. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con HCl 1 M, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de destilación a vacío para dar lugar a 25,7 g (0,119 mmol, 87 %) de un líquido incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente.

**Etapa G:** 4,4,5,5-Tetrafluoro-3-hidroxi-pentanoato de etilo

Se disolvió 4,4,5,5-tetrafluoro-3-oxo-pentanoato de etilo (25,7 g, 0,119 mol) en tolueno (260 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (5,4 g, 0,143 mol) por partes, y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante la noche con agitación. Después se enfrió la mezcla a 0 °C y se acidificó con HCl 1 M. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar lugar a 22,9 g (0,105 mol, 88 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa H:** (*E*)-4,4,5,5-Tetrafluoropent-2-enoato de etilo

Se mezcló 4,4,5,5-tetrafluoro-3-hidroxi-pentanoato de etilo (22,9 g, 0,105 mol) con pentóxido de fósforo (7,5 g, 0,053 mol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante dos horas. Se aisló el producto por medio de destilación a vacío (53 mbar, 92 °C) para dar lugar a 15,9 g de un líquido (0,08 mol, 76 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

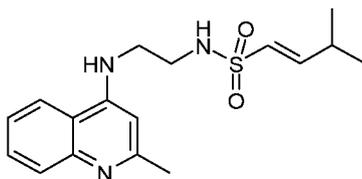
**Etapa I:** Ácido (*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enoico

Se disolvió (*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enoato de etilo (15,9 g, 0,08 mol) en etanol (30 ml). Se añadió NaOH 4 M (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se lavó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 12,8 g de un aceite incoloro (0,074 mmol, 93 %). MS (ESI, detección negativa) m/z = 170,9 [M-1]<sup>-</sup>.

**Etapa J:** (*E*)-4,4,5,5-Tetrafluoro-N-[2-[[2-metil-6-(2-metilbutoxi)-4-piridil]amino]etil]-pent-2-enamida

Se disolvió ácido (*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enoico (21 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 ml), se añadió cloruro de oxalilo (10 µl, 0,12 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se disolvió N-[2-metil-6-(2-metilbutoxi)-4-piridil]etano-1,2-diamina (18 mg, 0,1 mmol) en DCM (0,5 ml), las mezclas se combinaron, se añadió TEA (4 µl, 0,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 13 mg de un sólido blanco (0,039 mmol, 39 %).

**Ejemplo 11:** Síntesis de (*E*)-3-metil-N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]etil]but-1-en-1-sulfonamida (A-447)



**Etapa A:** Dietoxifosforilmetanosulfonato de etilo

Una solución de metanosulfonato de etilo (4,14 ml, 40,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil litio (20 ml, 50,0 mmol) lentamente en 7 minutos, después de lo cual se continuó la agitación durante 15 minutos. Se añadió fosforoclorhidrato de dietilo (4,36 ml, 30,2 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas, el baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura

ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado acuoso (150 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar lugar a 9,20 g de un aceite amarillo. Se purificó el aceite sobre gel de sílice (600 g) usando un gradiente de acetato de etilo (0-100 %) en heptano para dar lugar a 1,75 g del producto (6,7 mol, 17 %).

5

**Etapa B:** (*E*)-3-Metilbut-1-en-1-sulfonato de etilo

Se retiró el aceite mineral de hidruro de sodio (84,4 mg, 2,110 mmol) con heptano (2 x 4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Se añadió a esta suspensión gota a gota una solución de (dietoxifosforil)metanosulfonato de etilo (500 mg, 1,921 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), después de lo cual se desprendió gas de la mezcla. Transcurridos 5 minutos, se obtuvo una solución transparente ligeramente amarilla. Se añadió isobutiraldehído (200 µl, 2,191 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con una mezcla de salmuera (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (150 ml). La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml), se secaron las fases combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar lugar a 550 mg de un aceite ligeramente amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

15

**Etapa C:** (*E*)-3-Metilbut-1-en-1-sulfonato de tetrabutilamonio

Se sometió a reflujo una solución de 3-metilbut-1-en-1-sulfonato de (*E*)-etilo (550 mg de la etapa B) y yoduro de tetrabutilamonio (1 128 mg, 3,05 mmol) en acetona (40 ml) durante la noche, después de lo cual se retiraron los volátiles a presión reducida. Se obtuvieron 1,26 g de un sólido blanco y se usaron tal cual en la siguiente etapa de reacción.

20

25

**Etapa D:** Cloruro de (*E*)-3-metilbut-1-en-1-sulfonilo

A una solución de trifenilfosfina (1,055 g, 4,02 mmol) en diclorometano (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió a 0 °C dicloruro de sulfurilo (0,359 ml, 4,42 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de (*E*)-3-metilbut-1-en-1-sulfonato de tetrabutilamonio (1,25 g de la Etapa C) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico y se filtró sobre un filtro de vidrio para retirar el óxido de trifenilfosfina. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar lugar a 102 mg de un aceite marrón que se usó directamente en la etapa siguiente.

30

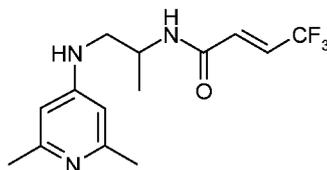
35

**Etapa E:** (*E*)-3-Metil-N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]etil]but-1-en-1-sulfonamida

A una solución de N1-(2-metilquinolin-4-il)etano-1,2-diamina (161 mg, 0,800 mmol) y trietilamina (0,350 ml, 2,51 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de (*E*)-3-metilbut-1-en-1-sulfonilo (102 mg de la Etapa D) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre óxido de aluminio usando un gradiente de metanol (2-10 %) en diclorometano para dar lugar a 83 mg de una espuma blanquecina (0,25 mmol; 13 % en 4 etapas).

40

**Ejemplo 12:** Síntesis de (*E*)-N-[2-[(2,6-dimetil-4-piridil)amino]propil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (B-13)



45

**Etapa A:** N-[2-[(2,6-Dimetil-4-piridil)amino]propil]carbamato de terc-butilo

Se trató una mezcla de 4-cloro-2,6-dimetilpiridina (131 mg, 0,925 mmol), clorhidrato de 2-aminopropilcarbamato de terc-butilo (151 mg, 0,717 mmol), carbonato de cesio (750 mg, 2,302 mmol), y 1,4-dioxano anhidro (3 ml) con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (39 mg, 0,043 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (74 mg, 0,128 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 110 °C durante 8 horas, después se permitió que alcanzara temperatura ambiente y se filtró. El residuo filtrante se lavó con DCM, se evaporaron los filtrados combinados. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna usando un gradiente de metanol (1-10 %) en diclorometano para dar lugar a 241 mg de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z = 280,2.

55

**Etapla B:** Clorhidrato de N-(2,6-dimetil-4-piridil)propan-1,2-diamina

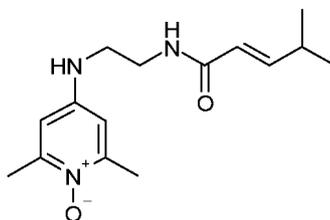
5 A 2-(2,6-dimetilpiridin-4-ilamino)propilcarbamato de terc-butilo (147 mg, 0,526 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (2 ml, 8,00 mmol). En unos pocos minutos, comenzó a formarse un precipitado. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno, se añadió éter dietílico al residuo y se dejó la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se retiró por filtración, el residuo se secó a presión reducida para dar lugar a 135 mg de un sólido blanquecino MS(ESI) m/z = 180,0.

**Etapla C:** (E)-N-[2-[(2,6-Dimetil-4-piridil)amino]propil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

10 Se disolvió ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (15,4 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,75 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (14 mg, 0,11 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N2-(2,6-dimetil-4-piridil)propan-1,2-diamina (21,6 mg, 0,1 mmol) e diisopropiletilamina (44 µl, 0,25 mmol) disuelta en dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene NH<sub>3</sub> de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 10,7 mg (0,035 mmol, 35 %).

**Ejemplo 13:** Síntesis de (E)-N-[2-[(2,6-dimetil-1-oxo-4-piridil)amino]etil]-4-metil-pent-2-enamida (Aa-4)

20

**Etapla A:** 1-Óxido de 4-bromo-2,6-metil-piridina

25 Se disolvió 4-bromo-2,6-metilpirimidina (0,5 g, 2,69 mmol) en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C y se combinó con una solución de ácido m-cloroperbenzoico en DCM (75 %, 0,928 g, 4,03 mmol en 5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se separaron las fases con un separador de fases, la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de metanol de 0,5 a 10 % en DCM). Se obtuvieron 475 de un sólido amarillo (2,35 mmol, 88 %). MS (ESI) = 204,0 (M+1)<sup>+</sup>.

30

**Etapla B:** N-[2-[(2,6-Dimetil-1-oxo-4-piridil)amino]etil]carbamato de terc-butilo

35 Se mezclaron 1-óxido de 4-bromo-2,6-dimetil-piridina (475 mg, 2,35 mmol), y N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (452 mg, 2,82 mmol), carbonato de cesio (1,68 g, 5,17 mmol) y BINAP (racémico, 73,2 mg, 0,118 mmol) con dioxano anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (108 mg, 0,118 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con dioxano, se filtró a través de Celite, el residuo filtrante se lavó tres veces con dioxano, los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de DCM a DCM que contenía amoníaco 7 N al 10 % en metanol) para dar lugar a 482 mg (1,71 mmol, 73 %). MS (ESI) = 282,2 (M+1)<sup>+</sup>.

40

**Etapla C:** Clorhidrato de N-(2,6-dimetil-1-oxo-4-piridil)etan-1,2-diamina

45 Se disolvió N-[2-[(2,6-dimetil-1-oxo-4-piridil)amino]etil]carbamato de t-butilo (482 mg, 1,71 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (2,15 ml, 8,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se obtuvieron 397 mg de un sólido beige que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) = 182,2 (M+1)<sup>+</sup>.

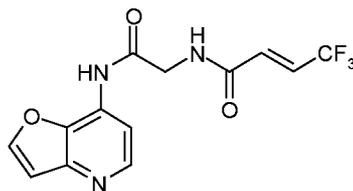
45

**Etapla D:** (E)-N-[2-[(2,6-Dimetil-1-oxo-4-piridil)amino]etil]-4-metil-pent-2-enamida

50

55 Se mezclaron ácido (E)-4-metilpent-2-enoico (118 mg, 1,034 mmol), HATU (327 mg, 0,861 mg) y N, N-diisopropiletilamina (0,236 ml, 1,378 mmol) con DCM (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió la solución resultante con agitación a una suspensión de clorhidrato de N-(2,6-dimetil-1-oxo-4-piridil)etan-1,2-diamina (125 mg, 0,574 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,098 ml, 0,574 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de amoníaco 7 N al 2,5 % en metanol en DCM hasta amoníaco 7 N al 10 % en metanol en DCM) para dar lugar a 53,1 mg de un sólido amarillo (0,191 mmol, 33 %).

**Ejemplo 14:** Síntesis de (E)-4,4,4-trifluoro-N-[2-(furo[3,2-b]piridin-7-ilamino)-2-oxoetil]but-2-enamida (B-44)



**Etapa A:** N-[2-(Furo[3,2-b]piridin-7-ilamino)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo

5 A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético (660 mg, 3,77 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió HBTU (1,491 g, 3,93 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió trietilamina (0,785 ml, 5,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó otros cinco minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió furo[2,3-b]piridin-4-amina (253 mg, 1,886 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se retiró el acetonitrilo a presión reducida y se redisolvió el residuo en diclorometano (50 ml). Se lavó la solución en diclorometano con NaOH 1 N acuoso (40 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 15 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar lugar a 1,03 g de un aceite ligeramente marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna (gel de sílice usando un gradiente de MeOH de 2 a 6 % en DCM para dar lugar a 350 mg de una espuma blanca (1,2 mmol, 64 %). MS (ESI) = 292,2 (M+1)<sup>+</sup>.

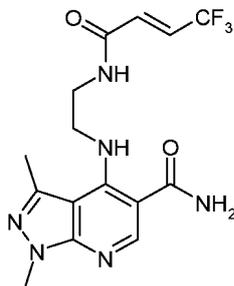
**Etapa B:** Clorhidrato de 2-amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-acetamida

20 Se colocó 2-(furo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (350 mg, 1,2 mmol) en etanol (96 %) (3,0 ml) y se añadió ácido clorhídrico en dioxano (5,0 ml, 20,00 mmol) después de lo cual se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración, posteriormente se lavaron con EtOH y éter dietílico y se secaron en una corriente de aire. Se obtuvieron 230 mg de polvo blanco (1,01 mmol, 84 %). MS (ESI) = 191,9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapa C:** (E)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-(furo[3,2-b]piridin-7-ilamino)-2-oxo-etil]but-2-enamida

30 Se disolvió ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (15,4 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,75 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (14 mg, 0,11 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de clorhidrato de 2-amino-N-furo[3,2-b]piridin-7-il-acetamida (25,3 mg, 0,11 mmol) e diisopropiletilamina (44 µl, 0,25 mmol) disuelta en dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene NH<sub>3</sub> de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 6,9 mg (0,022 mmol, 20 %).

35 **Ejemplo 15:** Síntesis de 1,3-dimetil-4-[2-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]amino]-etilamino]pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxamida (A-381)



**Etapa A:** 4-[2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)etilamino]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

45 A una mezcla de 4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,971 mmol) y carbonato potásico (817 mg, 5,91 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió lentamente N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (1,248 ml, 7,88 mmol) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se retiraron por filtración sobre un filtro de vidrio y se lavaron con una mezcla 1:1 de EtOH y DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un semisólido blanco, que se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice usando un gradiente de etanol (0-5 %) en DCM para dar lugar a 658 mg de un sólido blanco (1,743 mmol, 88 %). MS (ESI) = 378,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapla B:** Ácido 4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

A una solución de 4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (303 mg, 0,803 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió hidróxido de sodio (4,02 g, 101 mmol) en agua (10 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 1,5 horas. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ~50 °C, después de lo cual se añadió cloruro de amonio (6,07 g, 113 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 15 minutos, después de lo cual los sólidos se retiraron por filtración. Se lavaron los sólidos con etanol (150 ml) y se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para proporcionar 2,32 g de un sólido blanco que se purificó por medio de filtración sobre un lecho de gel de sílice en un filtro de vidrio usando 10 % de (AcOH al 1 % en MeOH) en DCM. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar lugar a 240 mg (0,687 mmol, 86 %). MS (ESI) = 350,2 (M+1)<sup>+</sup>.

**Etapla C:** N-[2-[[5-[(4-Metoxifenil)metilcarbamoil]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-*il*]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

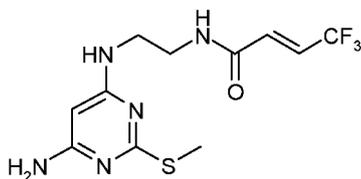
A una solución de ácido 4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (96,1 mg, 0,275 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió posteriormente clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (91,8 mg, 0,479 mmol), 3-hidroxitriazolo[4,5-*b*]piridina (39,7 mg, 0,292 mmol) y trietilamina (0,115 ml, 0,825 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante cinco minutos, después de lo cual se añadió (4-metoxifenil)metanamina (0,072 ml, 0,550 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (3 x 40 ml) y diclorometano (1 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 360 mg de un líquido amarillo que se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1-7 %) en diclorometano) para proporcionar 43 mg de un aceite incoloro pegajoso (0,092 mmol, 33 %) MS(ESI) m/z = 469,3 [M+1]<sup>+</sup>.

**Etapla D:** Trifluorometanosulfonato de 4-(2-aminoetilamino)-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida

A una solución de N-[2-[[5-[(4-metoxifenil)metilcarbamoil]-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-*il*]amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (43 mg, 0,092 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (2,0 ml, 22,60 mmol) y se agitó la mezcla resultante de color rojo-naranja a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (40 ml) y éter dietílico (100 ml), después de lo cual se formó un precipitado blanco. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después de lo cual los sólidos blancos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron en una corriente de aire. Se obtuvieron 43 mg de un sólido blanquecino y se usaron tal cual en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z = 249,2.

**Etapla E:** 1,3-Dimetil-4-[2-[(*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]amino]etilamino]pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida

Se disolvió ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (21 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (19 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de trifluorometanosulfonato de 4-(2-aminoetilamino)-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (40 mg, 0,1 mmol) y diisopropiletilamina (60 µl, 0,35 mmol) disuelta en dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene NH<sub>3</sub> de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 2,1 mg (0,005 mmol, 5,7 %).

**Ejemplo 16:** Síntesis de (*E*)-N-[2-[(6-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-*il*)amino]-etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (A-374)**Etapla A:** N-[2-[(6-Amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-*il*)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió 6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-amina (176 mg, 1 mmol) junto con N-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (174 µl, 1,25 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 180 °C bajo calentamiento de microondas durante 8 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó la mezcla resultante con una solución de bicarbonato sódico (5 %) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se retiraron los volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se purificó por medio de filtración para dar lugar a 105 mg (0,35 mmol, 35 %) MS(ESI) m/z = 300,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Etapa B:** Trifluorometanosulfonato de N6-(2-aminoetil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4,6-diamina

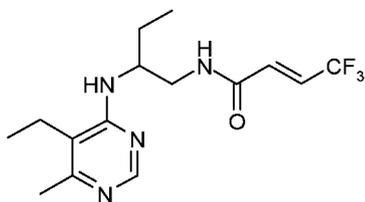
5 Se disolvió N-[2-[(6-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]etil]carbamato de terc-butilo (105 mg, 0,35 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron los volátiles a presión reducida, se diluyó el residuo en THF y se evaporó de nuevo para dar lugar a 182 mg de un residuo que se usó directamente en la etapa siguiente.

**Etapa C:** (E)-N-[2-[(6-Amino-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

10 Se disolvió ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (21 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 ml que contenía una gota de DMF), se añadió cloruro de oxalilo (13 µl, 0,15 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de trifluorometanosulfonato de N6-(2-aminoetil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4,6-diamina (20 mg, 0,057 mmol) y diisopropiletilamina (51 µl, 0,3 mmol) disuelta en dimetilformamida (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH<sub>3</sub> al 0,1 % y acetonitrilo) para dar lugar a 3,3 mg de un sólido blanco (0,001 mmol, 18 %).

**Ejemplo 17:** Síntesis de (E)-N-[2-[(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)amino]butil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (A-347)

20

**Etapa A:** N2-(5-Etil-6-metil-pirimidin-4-il)-N1,N2-bis[(4-metoxifenil)metil]butan-1,2-diamina

25 Se mezclaron diclorhidrato de N1,N1-Bis(4-metoxibencil)butan-1,2-diamina (552 mg, 1,375 mmol), 4-cloro-5-etil-6-metilpirimidina (331 mg, 2,113 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (824 µl, 4,81 mmol) con acetonitrilo (1,5 ml) y se calentaron en un vial cerrado a 150 °C en atmósfera de argón durante dos días. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó por medio de cromatografía en columna (sílice, gradiente de DCM a DCM que contenía 5 % de metanol) para dar lugar a 353 mg de un aceite amarillo (0,787 mmol, 57%). MS(ESI) m/z = 449,2 [M+1]<sup>+</sup>.

30

**Etapa B:** N2-(5-Etil-6-metil-pirimidin-4-il)butan-1,2-diamina

35 Se disolvió N2-(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)-N1,N2-bis[(4-metoxifenil)metil]butan-1,2-diamina (353 mg, 0,787 mmol) en ácido acético (2 ml), el vial se lavó abundantemente con argón, se añadió paladio (10% sobre carbono activado, 109 mg, 0,102 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, el residuo filtrante se lavó con ácido acético, los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 472 mg de un aceite marrón. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, las soluciones acuosas combinadas se extrajeron tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de DCM hasta una mezcla 9 a 1 de DCM y NH<sub>3</sub> 7 N en metanol) para proporcionar 94,6 g de un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en una mezcla de éter dietílico y DCM, Se añadió HCl 1 M en éter dietílico hasta que el producto precipitó. El precipitado se aisló mediante decantación, se lavó con éter dietílico y se secó en una corriente de nitrógeno a presión reducida para proporcionar 127 mg de un sólido blanco (0,498 mmol, 63 %). MS (ESI) = 209,2 (M+1)<sup>+</sup>.

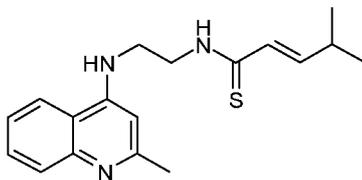
45

**Etapa C:** (E)-N-[2-[(5-Etil-6-metil-pirimidin-4-il)amino]butil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

50 Se disolvió ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (15 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (9,5 µl, 0,11 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N2-(5-etil-6-metil-pirimidin-4-il)butan-1,2-diamina (24,5 mg, 0,1 mmol) y diisopropiletilamina (44 µl, 0,25 mmol) disuelta en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contiene NH<sub>3</sub> de 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 12,7 mg (0,038 mmol, 38 %).

55

**Ejemplo 18:** Síntesis de (E)-4-metil-N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]etil]pent-2-enotioamida (A-449)



5 **Etapla A:** (E)-N-[2-[(2-Metil-4-quinolil)amino]etil]but-2-enamida

Se mezclaron ácido (E)-4-metilpent-2-enoico (190 mg, 1,3 mmol) junto con HBTU (470 mg, 1,3 mmol) y N-(2-metil-4-quinolil)etano-1,2-diamina (250 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió trietilamina (1 ml) con agitación a 0 °C durante 15 minutos y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron tres veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se retiró el disolvente a presión reducida para dar 245 mg de un sólido amarillo (0,82 mmol, 66 %). MS(APCI) m/z = 298,2 (M+1)<sup>+</sup>.

15 **Etapla B:** Síntesis de (E)-4-metil-N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]etil]pent-2-enotioamida

Se disolvió (E)-4-metil-N-[2-[(2-metil-4-quinolil)amino]etil]pent-2-enamida (50 mg, 0,15 mmol) en dioxano (2 ml), se añadió reactivo de Lawesson (75 mg, 0,18 mmol) en una parte y se agitó la mezcla resultante a 130 °C bajo calentamiento de microondas durante 0,5 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para proporcionar 15 mg (0,047 mmol, 28,5 %).

**C. Analítica: Métodos de HPLC Método 1**

25 Sistema de HPLC-MS:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series formado por:

30 Bomba binaria G 1312A que incluye desgasificador G1379A, dispositivo de toma de muestra de placas de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de configuración de diodo G1315B, y detector de masa G2445D con fuente APCI.

Sistema cromatográfico:

35 Columna: Waters Xbridge C-18, 4,6 x 50 mm, . 2,5 μ  
Horno: 40 °C  
Inyección: 2,0 μl

Eluyentes:

Disolvente A: agua / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Disolvente B: acetonitrilo / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Caudal: 1,0 ml / min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	95	5
5	0	100
7	0	100

Tiempo de ejecución: 10 min (incluido el equilibrado)

40 Métodos de detección:

UV a 254 nm, 210 nm  
APCI/MS (100-1500 m/z), iones positivos

Comentario: Las muestras se diluyeron en una mezcla 1 a 1 de disolventes A y B antes del análisis

## Método 2

### 5 Sistema de HPLC-MS:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series formado por:

10 Bomba binaria G 1312A que incluye desgasificador G1379A, dispositivo de toma de muestra de placas de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de configuración de diodo G1315B, y detector de masa G2445D con fuente APCI.

### Sistema cromatográfico:

15 Columna: Waters Xbridge C-18, 4,6 x 50 mm., 2,5  $\mu$   
 Horno: 40 °C  
 Inyección: 2,0  $\mu$ l

#### Eluyentes:

Disolvente A: agua / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Disolvente B: acetonitrilo / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Caudal: 1,0 ml / min

#### Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
4	0	100
5	0	100

Tiempo de ejecución: 7 min (incluido el equilibrado)

### Métodos de detección:

20 UV a 254 nm, 210 nm  
 APCI/MS (80-1000 m/z), iones positivos

Comentario: Las muestras se diluyeron en una mezcla 1 a 1 de disolventes A y B antes del análisis

25

## Método 3

### Sistema de HPLC-MS:

30 Agilent LC/MSD 1100 series formado por:

Bomba binaria G 1312A que incluye desgasificador G1379A, dispositivo de toma de muestra de placas de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de configuración de diodo G1315B, detector de masa G1946D SL con fuente ESI y detector Sedex 75 con dispersión de luz evaporativo.

35

### Sistema cromatográfico:

Columna: Chromolith FastGradient RP-18e de Merck, 2 x 50 mm  
 Horno: 30 °C  
 Inyección: 1,0  $\mu$ l

#### Eluyentes:

Disolvente A: agua / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Disolvente B: acetonitrilo / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Caudal: 1,2 ml / min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	98	2
0,2	98	2
2,2	2	98
2,7	2	98

Tiempo de ejecución: 3,5 min (incluido el equilibrado)

5

Métodos de detección:

UV a 210 nm y 254 nm  
ESI/MS (100-1000 m/z), iones positivos  
ELSD (Sedex 75)

10

Comentario: Las muestras se diluyeron en una mezcla 1 a 1 de disolventes A y B antes del análisis

**Método 4**

15

Sistema de HPLC-MS:

Agilent LC/MSD 1100 series formado por:

20

Bomba binaria G 1312A que incluye desgasificador G1379A, dispositivo de toma de muestra de placas de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de configuración de diodo G1315B, detector de masa G1946D SL con fuente ESI y detector Sedex 75 con dispersión de luz evaporativo.

Sistema cromatográfico:

25

Columna: Chromolith FastGradient RP-18e de Merck, 2 x 50 mm  
Horno: 30 °C  
Inyección: 1,0 µl

Eluyentes:

Disolvente A: agua / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.  
Disolvente B: acetonitrilo / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.  
Caudal: 1,2 ml / min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
2	0	100
2,7	0	100

30 Tiempo de ejecución: 3,5 min (incluido el equilibrado)

Métodos de detección:

UV a 210 nm y 254 nm  
ESI/MS (105-1000 m/z), iones positivos  
ELSD (Sedex 75)

35

Comentario: Las muestras se diluyeron en una mezcla 1 a 1 de disolventes A y B antes del análisis

**Método 5**Sistema de HPLC-MS:

5 Agilent LC/MSD Trap 1100 series formado por:

Bomba binaria G 1312A que incluye desgasificador G1379A, dispositivo de toma de muestra de placas de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de configuración de diodo G1315B, y detector de masa G2445D con fuente APCI.

10

Sistema cromatográfico:

Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu$   
 Horno: 40 °C  
 Inyección: 2,0  $\mu$ l

## Eluyentes:

Disolvente A: agua / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Disolvente B: acetonitrilo / ácido fórmico: 99,9 / 0,1 vol. / vol.

Caudal: 1,0 ml / min

15

## Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
4	0	100
5	0	100

Tiempo de ejecución:	7,5 min (incluido el equilibrado)
----------------------	-----------------------------------

## Métodos de detección:

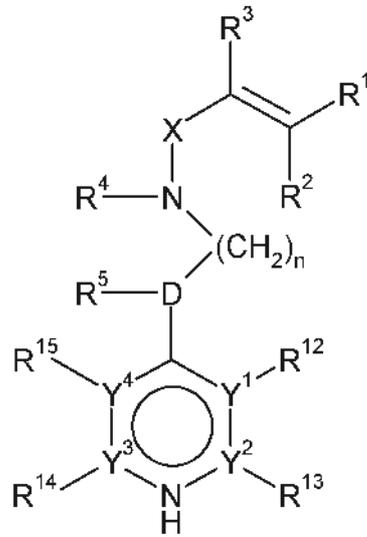
20 UV a 254 nm, 210 nm  
 APCI/MS (80-1000 m/z), iones positivos

Comentario: Las muestras se diluyeron en una mezcla 1 a 1 de disolventes A y B antes del análisis

**25 D. Compuestos Específicos**

30 La Tabla A siguiente proporciona, para cada uno de los compuestos ejemplificados de la fórmula (A'), la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramos/mol), la señal MS observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número del método de HPLC como se describe en el párrafo anterior C ("Analítica: Métodos HPLC") usados para el análisis. A partir del compuesto A-451 hasta el final de la Tabla A los métodos por medio de los cuales se sintetizan los compuestos se identifican haciendo referencia a las etapas sintéticas descritas en los ejemplos de síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de Síntesis"). Si un compuesto contiene un centro quiral, la mención de dicho compuesto indica el racemato.

35 En la Tabla A - en caso de a) una formación de anillo entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> por medio de los sustituyentes R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o b) una formación de anillo entre Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> por medio de los sustituyentes R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> - en las columnas para R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o en las columnas para R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, como puede ser el caso, los símbolos Y1, Y2, Y3 e Y4 indican los átomos de anillo Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> en la fórmula (A') a la que se encuentra unido el grupo que los une.



Fórmula (A')

Tabla A:

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-1	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	303.2	302.3
A-2	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.13	335.2	334.3
A-3	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	353.2	352.3
A-4	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.69	403.2	402.3
A-5	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	4	1.29	401.9	401.3
A-6	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	4	1.23	387.9	387.3
A-7	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.34	303.0	302.3
A-8	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.36	335.0	334.3
A-9	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.48	353.0	352.3
A-10	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.58	402.9	402.3
A-11	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.89	289.1	288.3
A-12	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.95	321.2	320.3
A-13	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.25	339.2	338.3
A-14	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.52	389.2	388.3
A-15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.66	249.2	248.3
A-16	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.90	263.2	262.4
A-17	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.13	277.2	276.4
A-18	ciclopropilo	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.69	261.2	260.3
A-19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.93	263.2	262.4
A-20	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.98	277.2	276.4
A-21	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.21	291.2	290.4
A-22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.01	277.2	276.4
A-23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.59	275.9	275.4
A-24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.41	261.9	261.4
A-25	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.41	288.2	287.3
A-26	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.49	320.2	319.3
A-27	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.90	338.2	337.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-28	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.37	388.2	387.3
A-29	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	248.2	247.3
A-30	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	262.2	261.4
A-31	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.73	276.3	275.4
A-32	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	260.2	259.4
A-33	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.58	302.2	301.3
A-34	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.69	334.2	333.3
A-35	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.21	352.2	351.3
A-36	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.69	402.1	401.3
A-37	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.29	262.2	261.4
A-38	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.68	276.2	275.4
A-39	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.04	290.3	289.4
A-40	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.35	274.2	273.4
A-41	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.98	299.2	298.3
A-42	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.79	285.2	284.3
A-43	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.53	279.2	278.4
A-44	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.26	317.2	316.3
A-45	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.28	317.2	316.3
A-46	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.40	284.2	283.3
A-47	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.32	284.2	283.3
A-48	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	270.1	269.3
A-49	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.95	270.2	269.3
A-50	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.12	284.2	283.3
A-51	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.63	264.2	263.3
A-52	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.72	264.2	263.3
A-53	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	2.84	278.2	277.4
A-54	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.57	302.2	301.3
A-55	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.58	302.2	301.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-56	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	3.79	316.2	315.3
A-57	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.63	302.2	301.3
A-58	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.62	302.2	301.3
A-59	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	3.85	316.2	315.3
A-60	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	305.1	304.3
A-61	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.82	319.2	318.3
A-62	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.62	319.2	318.3
A-63	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.05	333.2	332.3
A-64	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	337.2	336.3
A-65	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.82	351.2	350.3
A-66	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.65	351.2	350.3
A-67	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.03	365.2	364.3
A-68	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.72	355.2	354.3
A-69	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.12	369.2	368.3
A-70	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.92	369.2	368.3
A-71	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.32	383.2	382.3
A-72	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.29	301.2	300.3
A-73	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.69	315.2	314.3
A-74	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.51	315.2	314.3
A-75	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.92	329.2	328.4
A-76	ciclopropilo	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.19	277.2	276.3
A-77	ciclopropilo	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.60	291.2	290.4
A-78	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.43	318.2	317.3
A-79	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.47	350.2	349.3
A-80	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.77	368.2	367.3
A-81	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.30	314.2	313.3
A-82	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	4	1.24	387.9	387.3
A-83	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	4	1.30	401.9	401.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-84	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	4	1.26	387.9	387.3
A-85	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	4	1.16	373.9	373.3
A-86	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.28	274.0	273.3
A-87	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.30	306.0	305.3
A-88	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.44	323.9	323.3
A-89	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.29	261.9	261.4
A-90	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.65	275.9	275.4
A-91	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.49	275.9	275.4
A-92	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.78	373.7	373.3
A-93	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.77	233.9	233.3
A-94	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	247.9	247.3
A-95	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.35	261.9	261.4
A-96	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.79	245.9	245.3
A-97	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.26	288.2	287.3
A-98	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.31	320.2	319.3
A-99	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.66	338.2	337.3
A-100	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.02	388.2	387.3
A-101	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.93	248.2	247.3
A-102	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.24	262.2	261.4
A-103	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.55	276.2	275.4
A-104	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.02	260.2	259.4
A-105	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.37	288.2	287.3
A-106	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.43	320.2	319.3
A-107	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.82	338.1	337.3
A-108	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	4.21	388.2	387.3
A-109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.14	248.2	247.3
A-110	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.45	262.2	261.4
A-111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.82	276.2	275.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-112	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.16	260.2	259.4
A-113	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.60	302.2	301.3
A-114	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.64	334.2	333.3
A-115	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.04	352.2	351.3
A-116	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.47	402.2	401.3
A-117	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.29	262.2	261.4
A-118	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.62	276.2	275.4
A-119	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.97	290.3	289.4
A-120	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.34	274.2	273.4
A-121	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.46	302.2	301.3
A-122	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.51	334.3	333.3
A-123	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.86	352.2	351.3
A-124	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	4.14	402.2	401.3
A-125	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.22	262.2	261.4
A-126	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.49	276.2	275.4
A-127	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.76	290.3	289.4
A-128	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.24	274.2	273.4
A-129	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.13	247.9	247.3
A-130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	261.9	261.4
A-131	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo	H	H	2	H	H	N	2	2.95	346.2	345.3
A-132	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo	H	H	2	H	H	N	2	2.99	378.2	377.3
A-133	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo	H	H	2	H	H	N	2	3.30	396.2	395.3
A-134	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.37	352.2	351.3
A-135	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.05	334.2	333.3
A-136	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.98	302.1	301.3
A-137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.30	277.9	277.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-138	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	G	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.30	304.2	303.3
A-139	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.34	336.2	335.3
A-140	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.64	354.2	353.3
A-141	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.89	404.2	403.3
A-142	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.04	264.2	263.3
A-143	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.29	278.2	277.4
A-144	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	292.3	291.4
A-145	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	276.2	275.3
A-146	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.97	270.1	269.3
A-147	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.64	256.1	255.3
A-148	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.16	300.2	299.3
A-149	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.96	286.2	285.3
A-150	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.67	280.2	279.3
A-151	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.64	333.2	332.3
A-152	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.31	351.2	350.3
A-153	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.65	365.2	364.3
A-154	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.61	369.2	368.3
A-155	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.96	383.2	382.3
A-156	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.15	315.2	314.3
A-157	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.49	329.2	328.4
A-158	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.36	319.2	318.3
A-159	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.08	337.2	336.3
A-160	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.40	351.2	350.3
A-161	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	355.2	354.3
A-162	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.72	369.2	368.3
A-163	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	301.2	300.3
A-164	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.22	315.0	314.3
A-165	ciclopropilo	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.10	291.2	290.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-166	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	4	1.36	409.9	409.3
A-167	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	4	1.40	423.9	423.3
A-168	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.47	284.2	283.4
A-169	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.40	270.2	269.3
A-170	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.45	310.1	309.3
A-171	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.48	326.2	325.5
A-172	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.38	312.2	311.4
A-173	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.50	326.1	325.5
A-174	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.44	352.2	351.4
A-175	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.67	314.2	313.4
A-176	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.61	300.2	299.4
A-177	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.67	314.2	313.4
A-178	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.63	340.1	339.3
A-179	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.49	284.2	283.4
A-180	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.42	312.2	311.4
A-181	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.39	298.2	297.4
A-182	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.44	312.2	311.4
A-183	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	3	1.38	338.2	337.3
A-184	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.52	298.2	297.4
A-185	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.45	284.2	283.4
A-186	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.52	298.2	297.4
A-187	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.46	324.1	323.3
A-188	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.77	372.2	371.3
A-189	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.06	390.2	389.3
A-190	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.27	440.2	439.3
A-191	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.99	328.3	327.4
A-192	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.56	312.2	311.4
A-193	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.63	384.2	383.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-194	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.93	402.2	401.4
A-195	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	4.18	452.2	451.4
A-196	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.88	340.3	339.5
A-197	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.43	324.3	323.4
A-198	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.32	342.2	341.3
A-199	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.62	360.2	359.3
A-200	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.87	410.2	409.3
A-201	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.56	298.2	297.4
A-202	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.09	282.2	281.4
A-203	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.52	370.2	369.4
A-204	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	4.05	438.2	437.4
A-205	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.81	388.2	387.4
A-206	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.76	326.3	325.5
A-207	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.32	310.2	309.4
A-208	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.68	311.9	311.4
A-209	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.74	325.9	325.5
A-210	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.47	355.8	355.3
A-211	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.79	373.8	373.3
A-212	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.06	423.7	423.3
A-213	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.74	311.9	311.4
A-214	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.26	295.9	295.4
A-215	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.56	337.8	337.3
A-216	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.61	369.8	369.4
A-217	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.95	387.8	387.4
A-218	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	4.20	437.7	437.4
A-219	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.36	297.9	297.4
A-220	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.63	311.9	311.4
A-221	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.90	325.9	325.5

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-222	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.37	309.9	309.4
A-223	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.70	351.8	351.4
A-224	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.71	383.8	383.4
A-225	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4.03	401.8	401.4
A-226	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4.33	451.7	451.4
A-227	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.44	311.9	311.4
A-228	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.69	325.9	325.5
A-229	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.96	339.9	339.5
A-230	ciclopropilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.47	323.9	323.4
A-231	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.36	320.2	319.4
A-232	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.10	306.2	305.3
A-233	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.86	300.2	299.4
A-234	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.60	338.2	337.3
A-235	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.65	338.2	337.3
A-236	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.59	304.9	304.4
A-237	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.63	304.9	304.4
A-238	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.32	290.9	290.4
A-239	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-piperidimilo	H	2	H	H	N	2	3.11	329.8	329.3
A-240	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-piperidimilo	H	2	H	H	N	2	3.44	343.8	343.4
A-241	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morfolimilo	H	2	H	H	N	2	2.84	345.8	345.3
A-242	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.31	316.8	316.3
A-243	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	301.8	301.3
A-244	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.00	302.8	302.3
A-245	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	316.8	316.3
A-246	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.65	330.8	330.4
A-247	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.38	352.8	352.3
A-248	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	CH=CH-S-Y4	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.57	379.7	379.4
A-249	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-piperidimilo	H	2	H	H	N	2	3.76	393.7	393.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-250	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morfolinilo	H	2	H	H	N	2	3.22	395.7	395.3
A-251	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	H	N	2	3.45	365.7	365.3
A-252	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.64	351.8	351.3
A-253	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.62	351.8	351.3
A-254	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.26	318.8	318.3
A-255	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.38	352.8	352.3
A-256	ciclopipilo	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.73	276.8	276.3
A-257	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.70	366.8	366.3
A-258	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.66	366.8	366.3
A-259	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.97	380.8	380.4
A-260	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	2.87	298.8	298.3
A-261	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.10	325.8	325.4
A-262	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.26	297.8	297.3
A-263	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.17	297.8	297.3
A-264	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.17	312.8	312.4
A-265	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.50	326.8	326.4
A-266	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.05	334.8	334.3
A-267	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.27	361.7	361.4
A-268	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morfolinilo	H	2	H	H	N	2	2.91	377.7	377.3
A-269	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.82	320.8	320.3
A-270	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	H	N	2	3.15	347.7	347.3
A-271	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.63	333.8	333.3
A-272	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	333.8	333.3
A-273	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	348.8	348.3
A-274	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.34	348.8	348.3
A-275	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.66	362.8	362.4
A-276	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CCH	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.85	286.8	286.4
A-277	(CO)CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.71	298.2	297.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-278	(CO)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.27	328.2	327.4
A-279	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.43	381.7	381.3
A-280	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	4.08	426.2	425.4
A-281	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.69	396.1	395.3
A-282	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.44	340.2	339.3
A-283	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.23	380.2	379.3
A-284	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.80	368.2	367.3
A-285	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.07	382.2	381.3
A-286	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.85	368.2	367.3
A-287	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.67	367.7	367.3
A-288	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.59	353.7	353.3
A-289	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.08	394.2	393.4
A-290	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.44	410.2	409.4
A-291	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.24	367.1	366.3
A-292	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	349.1	348.3
A-293	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.83	368.2	367.3
A-294	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.81	381.2	380.4
A-295	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.05	367.2	366.3
A-296	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.89	376.1	375.2
A-297	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.23	368.1	367.3
A-298	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.59	358.1	357.7
A-299	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.42	363.1	362.3
A-300	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	3.82	450.1	449.4
A-301	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.11	353.1	352.3
A-302	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N=CH-NH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.43	351.1	350.2
A-303	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	2.97	421.1	420.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr.	m/z	PM
A-304	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	4	3.08	422.1	421.3
A-305	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	314.2	313.3
A-306	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.64	372.2	371.4
A-307	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.93	286.1	285.3
A-308	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.34	314.2	313.3
A-309	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	299.8	299.3
A-310	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.02	294.7	294.3
A-311	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	299.2	298.3
A-312	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.55	350.2	349.3
A-313	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.79	408.2	407.4
A-314	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.12	322.2	321.3
A-315	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.50	350.2	349.3
A-316	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	2	4.12	363.7	363.4
A-317	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.55	350.2	349.3
A-318	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.77	364.2	363.4
A-319	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.57	350.2	349.3
A-320	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.38	349.7	349.3
A-321	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.28	335.7	335.3
A-322	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.80	376.2	375.4
A-323	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.19	392.2	391.4
A-324	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.94	349.2	348.3
A-325	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.21	331.1	330.3
A-326	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.08	335.2	334.3
A-327	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	363.2	362.4
A-328	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.69	349.2	348.3
A-329	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.63	358.1	357.3
A-330	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.93	350.1	349.3
A-331	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.30	340.1	339.7

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-332	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.79	335.1	334.3
A-333	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.42	320.1	319.7
A-334	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.10	319.1	318.8
A-335	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	333.2	332.8
A-336	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	318.2	317.3
A-337	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.31	345.32	345.3
A-338	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	290.1	289.3
A-339	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.47	318.2	317.3
A-340	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.80	376.2	375.3
A-341	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.53	318.2	317.3
A-342	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.76	332.2	331.3
A-343	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.55	318.2	317.3
A-344	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	2	4.14	331.7	331.3
A-345	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.32	317.8	317.3
A-346	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.77	301.8	301.3
A-347	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.05	316.8	316.3
A-348	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.23	303.7	303.3
A-349	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.79	344.2	343.3
A-350	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.20	360.2	359.4
A-351	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.50	338.2	337.3
A-352	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.86	317.2	316.3
A-353	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CCI=CH-Y4	Y3-CH=CH-CCI=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.71	462.2	461.9
A-354	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-N=CH-CH=CH-Y4	Y3-N=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.90	325.2	324.3
A-355	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	3.32	386.2	385.3
A-356	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	2.86	329.1	328.3
A-357	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	2	H	H	N	2	2.93	317.1	316.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-358	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.15	299.1	298.3
A-359	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.37	317.2	316.3
A-360	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.49	331.2	330.4
A-361	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.68	317.2	316.3
A-362	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	4.14	332.2	331.3
A-363	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	N-pirolidinilo	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.02	344.2	343.4
A-364	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.86	326.1	325.2
A-365	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CF <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.67	328.1	327.2
A-366	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.12	311.1	310.3
A-367	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	Cl	H	Y3-CH=C(OCH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.68	374.1	373.8
A-368	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	NO <sub>2</sub>	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.48	355.1	354.3
A-369	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.82	378.1	377.3
A-370	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.26	308.1	307.7
A-371	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.40	318.1	317.3
A-372	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.18	304.1	303.3
A-373	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2	H	H	N	2	3.20	274.1	273.3
A-374	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	2	H	H	N	2	3.06	322.1	321.3
A-375	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.94	301.1	300.2
A-376	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CF <sub>3</sub>	H	H	H	2	H	H	N	2	3.32	328.1	327.2
A-377	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.86	318.1	317.3
A-378	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4	H	2	H	H	N	2	2.67	315.1	314.3
A-379	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	2.69	371.1	370.3
A-380	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.08	313.1	312.3
A-381	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C H <sub>5</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	3.54	400.1	399.4
A-382	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-Y4	H	2	H	H	N	2	2.92	318.1	317.3
A-383	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.32	303.1	302.3
A-384	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH <sub>3</sub> )	H	H	2	H	H	N	2	3.19	306.1	305.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-385	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.77	303.1	302.3
A-386	CF <sub>3</sub>	H	H	CS	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.57	320.1	319.3
A-387	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCHF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCHF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.79	394	393.3
A-388	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	N	C	C	H	-	Y3-O-CH=CH-Y4	Y3-O-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.97	311.1	310.3
A-389	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	Y3-O-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.95	275.2	274.3
A-390	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4	Y3=N-CH=N-Y4	2	H	H	N	2	2.69	289.2	288.4
A-391	CH <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.91	283.7	283.8
A-392	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.22	365.3	364.4
A-393	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.42	283.8	283.4
A-394	CHCHCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.62	296.2	295.4
A-395	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.21	300.2	299.3
A-396	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.48	358.2	357.4
A-397	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	2.99	328.2	327.3
A-398	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.70	272.1	271.3
A-399	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.16	300.2	299.3
A-400	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.21	300.2	299.3
A-401	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.45	314.2	313.3
A-402	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.25	300.2	299.3
A-403	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.04	299.8	299.3
A-404	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.89	285.8	285.3
A-405	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.55	299.1	298.3
A-406	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.04	299.2	298.3
A-407	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.81	280.7	280.3
A-408	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.70	285.2	284.3
A-409	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.20	313.2	312.4
A-410	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.32	299.2	298.3
A-411	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.32	308.1	307.2
A-412	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.09	300.2	299.3

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-413	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	2.86	286.1	285.3
A-414	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4	H	2	H	H	N	2	2.37	296.7	296.3
A-415	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-Y4	H	2	H	H	N	2	2.58	300.1	299.3
A-416	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.90	285.1	284.3
A-417	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH <sub>3</sub> )	H	H	2	H	H	N	2	2.89	288.1	287.3
A-418	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.38	285.1	284.3
A-419	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.88	269.8	269.7
A-420	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.69	256.1	255.7
A-421	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.28	290.1	289.8
A-422	furan-2-ilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.41	322.2	321.4
A-423	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.44	256.0	255.7
A-424	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.49	265.1	264.3
A-425	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.01	290.1	289.8
A-426	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.60	293.2	292.4
A-427	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.28	300.2	299.4
A-428	fenilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.83	332.2	331.4
A-429	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.24	302.1	301.4
A-430	tiopen-2-ilo	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.69	338.2	337.4
A-431	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.43	320.1	319.3
A-432	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2.87	245.1	244.2
A-433	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2.95	277.1	276.2
A-434	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	3.29	295.1	294.2
A-435	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.05	259.1	258.2
A-436	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.11	291.1	290.3
A-437	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.44	309.1	308.2
A-438	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.38	314.2	313.4
A-439	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.23	300.2	299.4
A-440	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	5	1.65	282.1	281.4

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Tr	m/z	PM
A-441	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	332.0	331.3
A-442	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.51	362.0	361.3
A-443	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.82	334.1	333.4
A-444	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.71	268.1	267.4
A-445	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.33	348.0	347.3
A-446	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.82	382.1	381.4
A-447	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.63	334.3	333.5
A-448	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	N	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	2	H	H	N	2	3.14	320.1	319.3
A-449	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CS	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	3	1.62	314.1	313.5
A-450	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.38	298.2	297.4

Tabla A - continuación (X=CO, n = 2, D = N):

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-451	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-452	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-453	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-454	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-455	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-456	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-457	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-458	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-459	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-460	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-461	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-462	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-463	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-464	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-465	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-466	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-467	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-468	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-469	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-470	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-471	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-472	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-473	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-474	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-475	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-476	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-477	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-478	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-479	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-480	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-481	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-482	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-483	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-484	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-485	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-486	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-487	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-488	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-489	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-490	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-491	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-492	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-493	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-494	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-495	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-496	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-497	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-498	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-499	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-500	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos
A-501	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-502	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-503	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-504	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-505	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-506	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-507	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-508	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-509	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-510	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-511	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-512	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-513	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-514	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-515	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-516	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-517	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-518	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-519	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-520	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-521	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-522	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-523	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-524	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-525	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-526	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-527	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-528	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-529	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-530	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-531	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-532	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-533	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-534	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-535	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-536	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-537	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-538	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-539	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-540	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-541	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-542	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-543	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-544	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-545	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-546	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-547	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-548	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-549	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-550	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-551	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-552	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-553	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-554	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-555	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-556	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-557	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-558	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-559	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-560	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-561	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-562	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-563	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-564	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-565	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-566	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-567	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-568	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-569	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-570	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-571	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-572	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-573	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-574	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7
A-575	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-576	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7
A-577	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-578	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-579	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-580	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-581	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-582	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-583	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-584	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-585	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-586	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-587	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=CH-CH=N-Y4	H	H	H	2A-E; 4A, B
A-588	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-589	CF <sub>3</sub>	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-590	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-591	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH=CH-Y4	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-592	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Y4	H	H	H	2A-E; 8A-C
A-593	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-594	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-595	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-596	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-597	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-598	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-599	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-600	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-601	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-602	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-603	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-604	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-605	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-606	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-607	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-608	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-609	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-610	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-611	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-612	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-613	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-614	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-615	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-616	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-617	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-618	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-619	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-620	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-621	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-622	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-623	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-624	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-625	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-626	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-627	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-628	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-629	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-630	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10F-I; 6A-C; 7
A-631	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-632	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-633	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-634	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-635	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-636	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-637	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-638	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-I; 2H
A-639	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-640	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-641	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-642	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-643	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-644	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-645	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-646	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-647	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-648	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-649	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-650	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-651	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-652	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-653	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-654	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-655	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-656	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-657	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-658	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-659	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-660	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-661	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-662	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-663	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-664	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-665	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-666	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-667	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-668	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-669	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-670	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-671	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-672	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-673	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-674	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-675	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Métodos sintét.
A-676	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-677	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-678	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-679	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-680	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-681	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-682	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-683	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-684	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-685	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-686	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-687	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-688	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-689	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-690	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-691	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-692	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-693	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-694	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-695	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-696	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-697	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla A anterior en los que X = SO<sub>2</sub> en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la tabla A en los que X = CS en lugar de CO si no están presentes ya en la tabla A y en los que n es igual a 2 o en los que n es igual a 3.

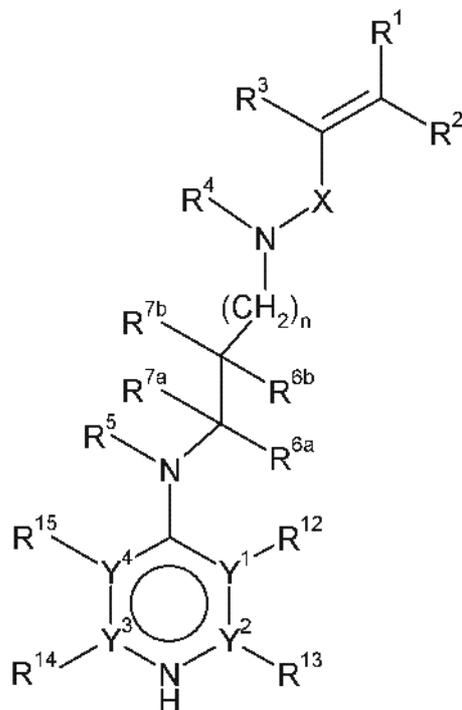
- 5 Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla A y análogos en los que X = SO<sub>2</sub> o en los que X = CS y en los que n es igual a 2 o en los que n es igual a 3 en forma de su piridin-N-óxido tal como los N-óxidos mostrados en la tabla siguiente:

Nº	Estructura	HPLC	t	m/z	PM
Aa-1		2	2,48	264,2	263,3
Aa-2		2	2,40	290,1	289,3
Aa-3		2	2,62	304,2	303,3
Aa-4		2	2,53	278,2	277,4
Aa-5		2	2,57	304,2	303,3

- 10 La Tabla B siguiente proporciona, para cada uno de los compuestos ejemplificados de la fórmula (B), la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramos/mol), la señal MS observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número del método de HPLC como se describe en el párrafo anterior C ("Analítica: Métodos HPLC") usados para el análisis. A partir del compuesto B-51 hasta el final de la tabla los métodos por medio de los cuales se sintetizan los compuestos se identifican haciendo referencia a las etapas sintéticas descritas en los ejemplos de
- 15 síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de Síntesis"). Si un compuesto contiene uno o más centros quirales, la mención de dicho compuesto indica el racemato.

En la Tabla B - en caso de a) una formación de anillo entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> por medio de los sustituyentes R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o b) una formación de anillo entre Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> por medio de los sustituyentes R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> - en las columnas para R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> o en las columnas para R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, como puede ser el caso, los símbolos Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> indican los átomos de anillo Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> en la fórmula (B) a la que se encuentra unido el grupo que los une.

5



Fórmula (B)

Tabla B (X=CO; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup> = H; Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> = C)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	R <sup>5</sup>	n	HPLC	Tr	m/z	PM
B-1	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.91	302.2	301.3
B-2	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.77	352.3	351.4
B-3	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.79	384.3	383.4
B-4	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	0	2	4.04	402.3	401.4
B-5	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.61	332.2	331.3
B-6	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.62	332.2	331.3
B-7	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.43	318.2	317.3
B-8	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.45	317.8	317.3
B-9	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.73	331.8	331.3
B-10	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.33	361.1	360.3
B-11	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	5.04	316.2	315.3
B-12	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	4.59	316.2	315.3
B-13	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.91	301.8	301.3
B-14	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.81	315.8	315.3
B-15	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.42	331.2	330.4
B-16	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.38	331.2	330.4
B-17	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.27	317.2	316.3
B-18	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.22	317.2	316.3
B-19	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.65	330.8	330.4
B-20	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.43	362.1	361.3
B-21	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.99	352.2	351.4
B-22	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	4.02	352.2	351.4
B-23	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.80	338.2	337.3
B-24	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.85	338.2	337.3
B-25	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.24	352.2	351.4

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	R <sup>5</sup>	n	HPLC	Tr	m/z	PM
B-26	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.33	313.8	313.3
B-27	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.33	313.8	313.3
B-28	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.13	299.8	299.3
B-29	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.13	299.8	299.3
B-30	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.42	313.8	313.3
B-31	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.13	343.7	343.3
B-32	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.93	381.7	381.3
B-33	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.93	381.7	381.3
B-34	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.77	367.7	367.3
B-35	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.77	367.7	367.3
B-36	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.03	381.7	381.3
B-37	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.75	411.7	411.3
B-38	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.64	363.8	363.4
B-39	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.64	363.8	363.4
B-40	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.47	349.8	349.3
B-41	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.48	349.8	349.3
B-42	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.73	363.7	363.4
B-43	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	COOH	H	H	H	H	H	0	2	2.16	368.1	367.3
B-44	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	Y3-CH=CH-O-Y4	=O		H	H	H	H	0	2	2.83	314.1	313.2
B-45	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	Y3-CH=CH-O-Y4	=O		H	H	H	H	0	2	3.25	364.1	363.2
B-46	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	Y3-CH=CH-O-Y4	=O		H	H	H	H	0	2	2.93	346.1	345.3
B-47	CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	Y3-CH=CH-O-Y4	=O		H	H	H	H	0	2	2.49	296.1	295.2
B-48	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	fenilo	H	H	0	2	4.01	400.2	399.4
B-49	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	bencilo	H	H	0	2	4.19	414.2	413.4
B-50	CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1	2	2.96	258.2	257.3

Tabla B - continuación (X=CO; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = H; Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> = C)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-51	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-52	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B;2H
B-53	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-54	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-55	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B;2H
B-56	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-57	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A, 12B;2H
B-58	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A, 12B;2H
B-59	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A, 12B;2H
B-60	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B;2H
B-61	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B;2H
B-62	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-63	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-64	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-65	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 12A-B;2H
B-66	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-67	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-68	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B;2H
B-69	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-70	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-71	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-72	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-73	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-74	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-75	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B;2H

(continuación)

N.º	R1	Y1	R12	R13	R14	R15	R4	R5	R6a	R7a	R6b	R7b	Método sintético
B-76	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-77	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-78	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-79	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-80	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-81	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-82	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-83	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-84	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-85	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-86	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-87	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-88	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-89	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-90	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-91	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-92	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-93	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-94	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-95	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-96	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-97	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-98	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-99	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-100	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-101	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-102	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-103	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-104	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-105	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-106	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-107	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-108	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-109	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-110	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-111	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-112	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-113	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-114	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-115	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-116	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-117	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-118	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-119	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-120	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-121	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-122	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-123	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-124	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-125	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-126	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-127	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-128	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-129	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-130	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-131	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-132	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-133	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-134	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-135	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-136	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-137	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-138	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-139	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-140	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-141	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-142	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-143	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-144	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-145	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 12A-B; 2H
B-146	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-147	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-148	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-149	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-150	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 12A-B; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-151	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-152	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-153	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B;2H
B-154	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-155	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-156	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-157	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-158	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-159	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-160	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-161	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 17A, 12B;2H
B-162	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-163	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 17A, 12B;2H
B-164	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-165	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-166	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-167	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-168	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-169	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B;2H
B-170	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-171	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-172	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B;2H
B-173	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B;2H
B-174	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B;2H
B-175	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B;2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-176	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-177	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	12A-B; 2H
B-178	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	12A-B; 2H
B-179	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-180	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-181	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-182	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	12A-B; 2H
B-183	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-184	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-185	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8A, 12B; 2H
B-186	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	12A-B; 2H
B-187	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-188	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-189	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	17A, 12B; 2H
B-190	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	17A, 12B; 2H
B-191	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	17A, 12B; 2H
B-192	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	17A, 12B; 2H
B-193	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	17A, 12B; 2H
B-194	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	17A, 12B; 2H
B-195	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	17A, 12B; 2H
B-196	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-197	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sub>3</sub> -CH=CH-CH=CH-Y <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-198	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sub>3</sub> -CH=CH-CH=CH-Y <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-199	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sub>3</sub> -CH=CH-CH=CH-Y <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-200	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sub>3</sub> -CH=CH-CH=CH-Y <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H

(continuación)

N.º	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	Método sintético
B-201	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8A,12B;2H
B-202	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	8A,12B;2H
B-203	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-CH=CH-Y4	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A,12B;2H
B-204	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-CH=CH-Y4	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A,12B;2H

Los ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla B anterior en los que X = SO<sub>2</sub> en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la tabla B en los que X = CS en lugar de CO.

- 5 Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla B anterior y análogos en los que X = SO<sub>2</sub> o en los que X = CS, en forma de su N-óxido de piridina.

#### E. Ejemplos biológicos: Determinación de la actividad frente a *Ascaridia galli* y *Oesophagostomum dentatum*.

- 10 Se sometieron a ensayo los efectos antihelmínticos de los compuestos de la presente invención *in vitro* usando etapas de larva de tipo gut-welling de dos especies de nematodos parásitos: *Ascaridia galli* (ascáride intestinal de pollo), etapa de larva 3 ("L3"); y *Oesophagostomum dentatum* (gusano nodular de cerdo), etapas de larva 3 y 4 (respectivamente "L3" y "L4"). Cuando se llevan a cabo estos experimentos, se prepararon soluciones de DMSO de diversas concentraciones de compuestos de la presente invención y se incubaron en placas de microvaloración de 96 pocillos.
- 15 A continuación, se distribuyeron los parásitos a 20 larvas por pocillo. Se clasificaron los efectos antihelmínticos por medio de examen microscópico. El examen microscópico incluyó la evaluación de mortalidad, daño, motilidad, avance del desarrollo, y captación de rojo neutro por parte de las larvas en comparación con un control de DMSO. Se definieron los efectos antihelmínticos por medio de la concentración mínima eficaz ("MEC"), que es la concentración por medio de la cual al menos uno de las larvas muestra mortalidad, daño, cambio en la motilidad, cambio en el avance del desarrollo, o no muestra captación de rojo neutro. Los siguientes compuestos mostraron al menos cierta actividad frente a uno o más de los nematodos a un MEC de 50 µM o menos: A-1 - A-5, A-7-A-9, A-11 - A-14, A-17, A-19 - A-22, A-25 - A-27, A-29 - A-31, A-33 - A-35, A-41 - A-44, A-46 - A-52, A-55 - A-56, A-60 - A-75, A-78 - A-81, A-83, A-86 - A-89, A-91 - A-92, A-95-A-100, A-102 - A-103, A-105 - A-107, A-111, A-113 - A-119, A-121 - A-123, A-125, A-129 - A-153, A-156 - A-159, A-163, A-166 - A-168, A-170 - A-180, A-182 - A-187, A-189 - A-190, A-192 - A-206, A-210 - A-226, A-229, A-231 - A-234, A-236 - A-248, A-251 - A-255, A-257 - A-267, A-269 - A-276, A-279 - A-290, A-292 - A-296, A-298 - A-303, A-305 - A-329, A-331, A-333 - A-352, A-354 - A-393, A-395 - A-404, A-406 - A-413, A-415 - A-421, A-428 - A-429, A-431 - A-432, A-434 - A-437, A-440 - A-446, Aa2, Aa3, Aa5, B-1 - B-9, B-11 - B-19, B-21 - B-49.

#### F Ejemplos de Formulación

- 30 Formulación A: Suspensión al 5 %:

Se disolvieron 4,5 g de compuesto A (un compuesto de acuerdo con la presente invención, pero que puede ser cualquier compuesto en línea con la invención) en DMSO, se mezcló la solución resultante con una solución de 0,1 % de metil celulosa en NaCl isotónico para proporcionar una suspensión homogénea del compuesto A (5 % en peso).

- 35 Formulación B: Suspensión al 0,5 %:

Se mezclaron 18,6 mg de compuesto B (un compuesto de acuerdo con la presente invención, pero que puede ser cualquier compuesto en línea con la invención) en DMSO, se mezcló la solución resultante con una solución de 0,1 % de metil celulosa en NaCl isotónico para proporcionar una suspensión homogénea de compuesto B (0,5% en peso).

- 40 Formulación C: Solución al 5 %:

Se disolvieron 0,25 g de compuesto C (un compuesto de acuerdo con la presente invención, pero que puede ser cualquier compuesto en línea con la invención) en 1-metil-2-pirrolidinona (3,25 ml). Se añadieron 1,2-propanodiol (0,75 ml) y agua hasta alcanzar un volumen total de 5,0 ml para dar una solución homogénea con un contenido en peso de 5 % de compuesto C.

- 45 Se pueden usar las formulaciones, entre otros, para administración oral y parenteral a animales, por ejemplo, ovejas o vacas.

- 50 Se pueden usar las formulaciones, entre otros, para administración oral y parenteral a animales, por ejemplo, ovejas o vacas.

#### Definiciones

- 55 El término "acilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa el radical procedente de un oxo ácido, preferentemente un ácido carboxílico, mediante retirada del grupo OH. Los grupos acilo preferidos tienen la fórmula R-CO, en la que R es H o un anillo aromático o heteroaromático, preferentemente de 4 a 10 átomos de anillo, o un radical de hidrocarburo alifático, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente son un alquilo sustituido o no sustituido de 1 a 6 átomos de carbono.

- 60 El término "alquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente que contiene únicamente carbono e hidrógeno) que a menos que se especifique lo contrario, normalmente contiene de 1 a 6 átomos de carbono, e incluso más normalmente de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, hexilo, y octilo. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-" incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-

- 65

pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo.

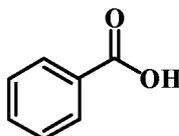
5 El término "alqueno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y, a menos que se especifique lo contrario, contiene de 2 a 6 átomos de carbono, e incluso más normalmente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo); 2-propenilo; 3-propenilo; 1,4-pentadienilo; 1,4-butadienilo; 1-butenilo; 2-butenilo; 3-butenilo; y 2-hexenilo.

10 El término "alquino" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y, a menos que se especifique lo contrario, normalmente de 2 a 6 átomos, e incluso más normalmente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y 2-hexinilo.

15 El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un sustituyente de hidrocarbilo saturado (es decir, un sustituyente que contiene únicamente carbono e hidrógeno) que a menos que se especifique lo contrario, normalmente contiene de 3 a 8 átomos de carbono. El ciclo o anillo en el sustituyente "cicloalquilo" puede estar formado por todos los átomos de carbono del sustituyente, o puede estar formado por algunos, pero no todos los átomos de carbono del sustituyente. En el último caso, el sustituyente puede estar conectado a un átomo de carbono que es parte de un ciclo o que no es parte de un ciclo. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo.

20 El término "halógeno" (solo o en combinación con otro(s) término(s)) significa un radical flúor ("fluoro", que pueden ilustrarse como F), radical cloro ("cloro", que pueden ilustrarse como Cl), radical bromo ("bromo", que pueden ilustrarse como Br), o radical yodo ("yodo", que pueden ilustrarse como I). Normalmente, se prefiere fluoro o cloro.

25 Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente monovalente, la línea del lado izquierdo de la fórmula indica la parte del sustituyente que tiene la valencia libre. Para ilustrar, benceno sustituido con -C(O)-OH tiene la siguiente estructura:

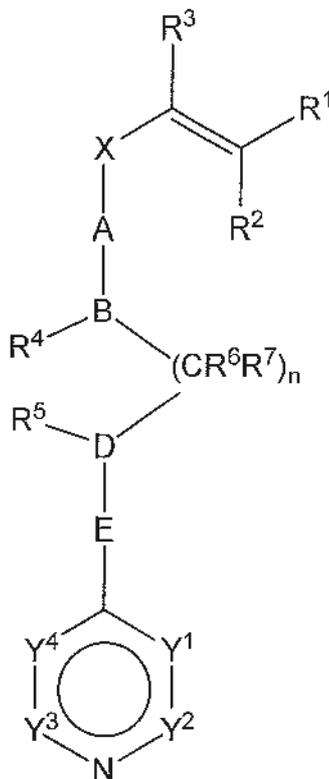


30 Cuando se usa una fórmula química para describir un componente divalente (o de "unión") entre otros dos componentes de una estructura química mostrada (los componentes de la derecha y la izquierda), la línea más hacia la izquierda del componente de unión indica la parte del componente de unión que está unida al componente izquierdo en la estructura mostrada. La línea más hacia la derecha, por su parte, indica la parte del componente de unión que está unida al componente derecho en la estructura mostrada.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa, como adjetivo, para hacer referencia a que el nombre modificado resulta apropiado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal, solvato, N-óxido, compuesto activo o excipiente, caracteriza la sal, solvato, N-óxido, compuesto activo o excipiente de forma que es compatible con los otros ingredientes de la composición, y no perjudicial para el animal receptor deseado, por ejemplo, en el sentido de que la(s) ventaja(s) supera(n) al(a) los efecto(s) perjudicial(es).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos



Fórmula (I)

5

en la que

- 10  $R^1$  es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 15  $R^2$  es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 20  $R^3$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- $R^4$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- 25  $R^5$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, acilo, cicloalquiloxicarbonil o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilo,
- $R^6$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxil, cicloalquiloxi o alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 30  $R^7$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo,
- o  $R^6$  se une junto con  $R^8$  para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y  $R^7$  se une junto con  $R^9$  para formar un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde uno o ambos de dichos grupos alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo,
- 35 n es un número entero de 1 a 3,
- X es un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo,
- A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,

- Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo, y en donde al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno.

## 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- R<sup>1</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor
- R<sup>2</sup> es hidrógeno,
- R<sup>3</sup> es hidrógeno,
- R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno,
- R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> oxicarbonilo
- (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- X es un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo,
- Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,

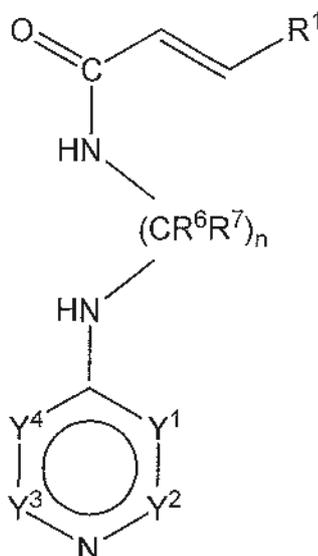
tiol, hidroxil, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

5 Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo, y en donde al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno.

15

3. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,



Fórmula (II)

20 en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,

25 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxil, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tiol alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloaloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloaloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxil o alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloaloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloaloxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluso más preferentemente hidrógeno,

35 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, n es 2 o 3,

40 Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, Y<sup>2</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

5 Y<sup>3</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 Y<sup>4</sup> es C o N, preferentemente C, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo,

15 o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

20 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5, átomos de flúor,

Y<sup>1</sup> es C o N, en donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

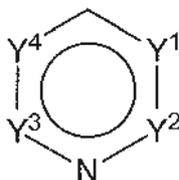
25 Y<sup>2</sup> es C, en donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

Y<sup>3</sup> es C, en donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

Y<sup>4</sup> es C, en donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

30 o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo de fórmula (A)



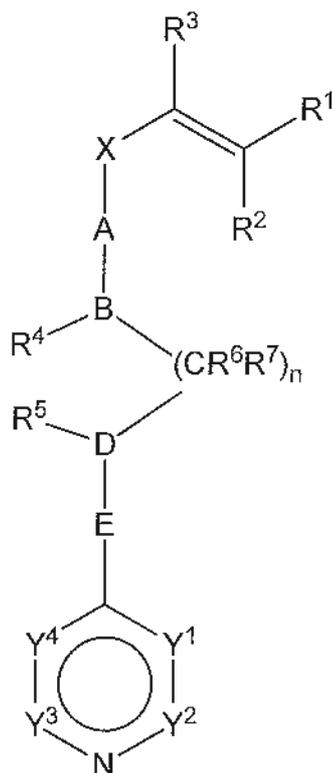
Fórmula (A)

35 representa un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopiridina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofuropiridina, 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridina, furopirimidina, piridazina o cinolina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dioxolano, dioxano o dioxepano, estando cada anillo sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 50 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno,  
 X es un grupo carbonilo,  
 n es 2,

- el grupo de fórmula (A) representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, más preferentemente un grupo piridina, donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, dioxolano, dioxano o dioxepano, en donde cada anillo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o sustituido y uno de A y B y uno de D y E contienen un átomo de nitrógeno.
7. Una composición farmacéutica, en donde la composición comprende:
- uno o más compuestos como se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6; y
  - uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren en estructura del componente a).
8. Un compuesto de la fórmula (1-IV), en la que Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son C, sustituidos con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> respectivamente y que se seleccionan del grupo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo y fenilo, y en donde al menos uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y B es N, A es N o un enlace, n es 2, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un compuesto de la fórmula (3-IV), en la que Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son C, sustituidos con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> respectivamente y que se seleccionan del grupo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo o fenilo, y en donde al menos uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. Un compuesto de la fórmula (4-II), en la que Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son C, sustituidos con R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> respectivamente y que se seleccionan del grupo de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo o fenilo, y en donde al menos uno de R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, para su uso como un medicamento.
12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de infecciones parasitarias.
13. El uso de un compuesto, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones parasitarias de animales no humanos.
14. Un kit, en donde el kit comprende:
- uno o más compuestos como se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, y
  - uno o más componentes escogidos entre el grupo que consiste en un excipiente, un principio activo, un aparato para combinar el compuesto del componente a) con un excipiente y/o un principio activo, un aparato para administrar el compuesto del componente a) a un animal y una herramienta de diagnóstico.
15. Un compuesto de fórmula (Ia) y solvatos, N-óxidos y sales del mismo farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (Ia)

en la que

- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiltio cicloalquilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-(cicloalquil)amino, cicloalquilamino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, cicloalquilamino-cicloalquilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilamino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalcoxi carbonilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R<sup>1</sup> es fenilo, furanilo, imidazolinilo o tiofenilo, en donde cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo y halógeno, preferentemente flúor,
- 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiltio alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, cicloalquiltio cicloalquilo, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-(cicloalquil)amino, cicloalquilamino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, cicloalquilamino-cicloalquilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilamino-cicloalquilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, cicloalcoxi carbonilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R<sup>2</sup> es fenilo, furanilo, imidazolinilo o tiofenilo, en donde cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo y halógeno, preferentemente flúor, preferentemente R<sup>2</sup> es hidrógeno,
- 20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- 25 R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, preferentemente hidrógeno,
- 30 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo o acilo,
- 35 R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilalquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tior alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenil

- alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, aminocarbonil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonil(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenil alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloxi, R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan conjuntamente un grupo oxo o un grupo tioxo, o R<sup>6</sup> se une junto con R<sup>8</sup> para formar un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sup>7</sup> se une junto con R<sup>9</sup> para formar un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde uno o ambos de dichos grupos alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo, n es un número entero de 1 a 3, X es un grupo carbonilo o sulfonilo, preferentemente un grupo carbonilo, A es un enlace o NR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, E es un enlace o NR<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, B es N o CR<sup>10</sup>, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, D es N o CR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente hidrógeno, Y<sup>1</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>12</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>2</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>13</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>3</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>14</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Y<sup>4</sup> es C o N, donde C está sustituido con R<sup>15</sup> que es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(cicloalquilo)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano tal como 1,3-dioxolano, dioxano tal como 1,3-dioxano o dioxepano tal como 1,3-dioxepano, estando cada dicho anillo sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- o Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> y/o Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se unen entre sí para formar un sistema de anillo, y en donde al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno, para su uso en el tratamiento de una infección helmíntica.
16. Una composición antihelmíntica, en donde la composición comprende:
- a) uno o más compuestos como se define la reivindicación 15; y
- b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren de dichos uno o más compuestos que se definen en la reivindicación 15.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una estructura que se escoge entre el grupo que consiste en

