

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 845**

51 Int. Cl.:

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2011 PCT/EP2011/066805**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO2012041872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011 E 11761594 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2621923**

54 Título: **Compuestos de N-heteroarilo con unidad de puente cíclico para el tratamiento de enfermedades parasitarias**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 388463 P
29.09.2010 EP 10181551

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

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

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 624 845 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 con unidad de puente cíclico para el tratamiento de enfermedades parasitarias

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de N-heteroarilo que son útiles como medicamentos, a la preparación de tales compuestos y al uso de tales compuestos. El medicamento puede usarse preferentemente para el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones por helmintos y especialmente para el tratamiento de parasitosis, tales como las provocadas por infecciones por helmintos. La presente invención también se refiere a usos de los compuestos para fabricar medicamentos y tratamientos que comprenden la administración de los compuestos a animales que necesitan los tratamientos. Además la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a kits que comprenden los compuestos.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades parasitarias en animales provocan un sufrimiento importante y pérdidas económicas en todo el mundo. Por tanto, el tratamiento de las infecciones parasitarias sigue siendo un importante esfuerzo global. 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, los tejidos musculares, el riñón, el hígado, el pulmón, el corazón y el cerebro de los animales.

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

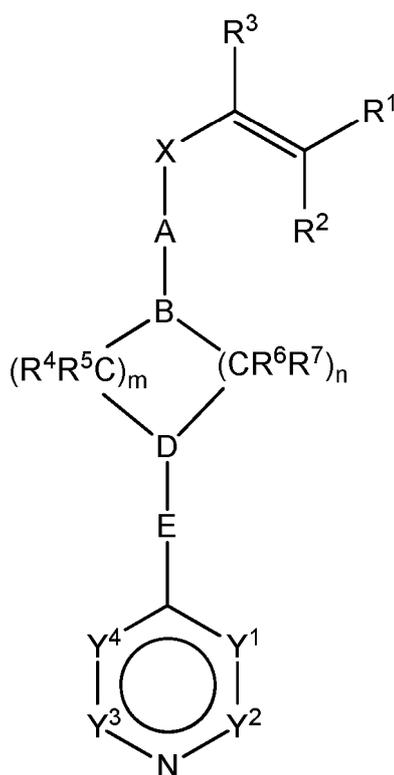
Aunque muchas infecciones parasitarias pueden tratarse con fármacos conocidos, el desarrollo evolutivo de resistencia por los parásitos puede convertir dichos fármacos en obsoletos con el tiempo, véase, *por ejemplo*, Jabbar, A., et al., "Anthelmintic resistance: the state of play revisited," Life Sciences,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

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

Todavía existe una necesidad de nuevos medicamentos, tales como agentes antiparasitarios para asegurar un tratamiento seguro, eficaz y conveniente de una amplia gama de infecciones por helmintos parásitos durante un largo período de tiempo.

45 Sumario de la invención

Brevemente, esta invención se refiere a compuestos que pueden usarse generalmente como medicamentos para animales. Los compuestos corresponden en estructura a la fórmula (I) o a sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o profármacos

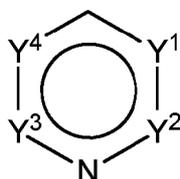


Fórmula (I)

en la que

- 5 R¹ es halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloxicarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, SF₅, alquilsulfonilo C₁-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 10 R² es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloxicarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
- 15 preferentemente R² es hidrógeno,
R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆,
- 20 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi C₁-C₆, fenilalquiloxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tiolalquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxicarbonilo C₁-C₆, alquiloxicarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilaminocarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo C₁-C₆), alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, en el que cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxialquilo, cicloalquilo o alquiloxi C₁-C₆,
- 25 R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆,
o R⁶ y R⁷ representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxi o R⁶ o R⁷ se une junto con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alqueno C₁-C₃ que se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo,
- 30 m es un número entero de 1 a 3,
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 NR⁸, en el que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
E es un enlace o NR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

B es N o CR¹⁰, en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 D es N o CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 Y¹ es CR¹² o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆,
 5 cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,
 alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 10 alcocarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal
 como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y² es CR¹³ o N, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo
 15 C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆,
 alcocarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como
 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y³ es CR¹⁴ o N, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo
 20 C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 alcocarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como
 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y⁴ es CR¹⁵ o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,
 alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 25 alcocarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal
 como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo, y en el que al menos uno de B y D es un
 átomo de nitrógeno, y en el que R¹ y R² son ambos diferentes de un grupo metilo perfluorado si el grupo de la
 fórmula (A)



Fórmula (A)

35

representa un grupo tienopirimidina sustituido con alquilo C₁-C₆.

40

Esta invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o N-óxidos,

C₁-C₆), alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆-amino alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, en el que cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxilo, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆, R⁷ es hidrógeno, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆, o R⁶ y R⁷ representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxo o R⁶ o R⁷ se une junto con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alquileo C₁-C₃ que se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de cicloalquilo, alquilo C₁-C₆, m es un número entero de 1 a 3, 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 NR⁸, en el que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno, E es un enlace o NR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno, B es N o CR¹⁰, en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno, D es N o CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno, Y¹ es CR¹² o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₆, Y² es CR¹³ o N, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₆, Y³ es CR¹⁴ o N, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₆, Y⁴ es CR¹⁵ o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₆,

o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo, y en el que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno para tratar una infección por helmintos.

Los compuestos de la fórmula (I) y solvatos, N-óxidos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se denominan en lo sucesivo en el presente documento como "compuesto o compuestos de acuerdo con esta invención".

El uso de los compuestos de acuerdo con fórmula (Ia) y solvatos, N-óxidos y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, se denominan en lo sucesivo en el presente documento como "uso de acuerdo con la invención". Los compuestos de acuerdo con fórmula (Ia) se denominan en lo sucesivo en el presente documento como "compuesto o compuestos correspondientes al uso de acuerdo con la invención".

Esta invención se dirige, en parte, a un compuesto novedoso de la fórmula (I) y solvatos, N-óxidos, sales y profármacos de los mismos y su uso como un medicamento, preferentemente un medicamento para animales, por ejemplo para tratar infecciones parasitarias, tales como infecciones por helmintos en animales. Esta invención también se dirige, en parte, al uso de al menos un compuesto de la fórmula (I) y solvatos, N-óxidos, sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento para tratar una infección, que incluyen enfermedades causadas por tales infecciones (*por ejemplo*, parasitosis causadas por una infección por helmintos) en animales.

Esta invención también se dirige, en parte, a métodos de hacer los compuestos de N-heteroarilo novedosos e intermedios de los mismos. Las realizaciones preferidas especificadas en esta descripción para los compuestos de la fórmula (I) representan asimismo formas de realización preferidas para los productos intermedios, que incluyen los intermedios novedosos.

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

5 Esta invención también se dirige, en parte, a compuestos para uso en métodos para tratar una infección parasitaria en animales, particularmente un tratamiento de parasitosis causada por una infección helmíntica. Los métodos comprenden administrar al menos un compuesto de acuerdo con esta invención al animal.

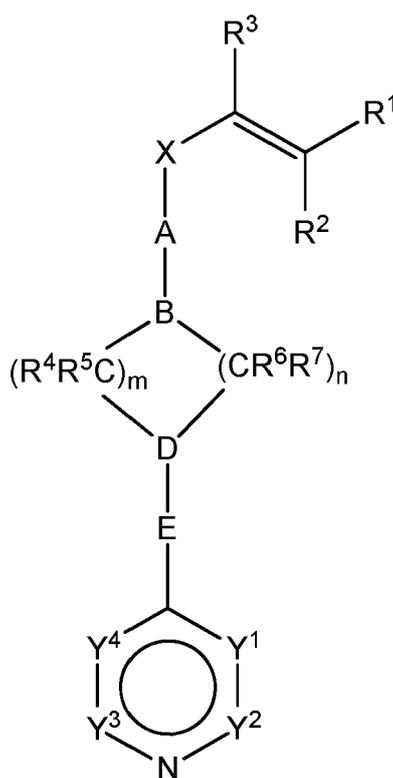
10 Esta invención también se dirige, en parte, a un kit. El kit comprende al menos un compuesto de N-heteroarilo de acuerdo con esta invención. Además, el kit comprende al menos otro componente, tal como otro ingrediente (*por ejemplo*, un excipiente o principio activo), y/o un aparato para combinar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

15 Otros beneficios de la invención de los Solicitantes serán evidentes para un experto en la materia a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

20 **Compuestos de acuerdo con esta invención**

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



Fórmula (I b)

25

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

30 R¹ es halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloxycarbonilo C₁-C₆, alquenilcarbonilo C₂-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

35 R² es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,

alquinoxicarbonilo C₁-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆,

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, hidroxil, alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tiolalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C₁-C₆, alquinoxicarbonilo C₁-C₆, alquinoxicarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilaminocarbonil C₁-C₆-(alquilo C₁-C₆), di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo C₁-C₆), alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆-amino alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, en el que cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxil, cicloalquilo, alquilo C₁-C₆,

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C₁-C₆,

o R⁶ y R⁷ representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxo o R⁶ o R⁷ se une junto con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alquilenilo C₁-C₃ que se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo

m es un número entero de 1 a 3,

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 NR⁸, en el que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

E es un enlace o NR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

B es N o CR¹⁰, en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

D es N o CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

Y¹ es CR¹² o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-

C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, fenilo,

dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando

cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-C₆, Y² es CR¹³ o N, en el que C se sustituye

con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro,

amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxil, alquilo

C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-

C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano,

tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o

sustituidos con alquilo C₁-C₆, Y³ es CR¹⁴ o N, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-

C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxil, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,

haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-

C₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o

dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillo sin sustituir o sustituidos con alquilo C₁-

C₆, Y⁴ es CR¹⁵ o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-

C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-

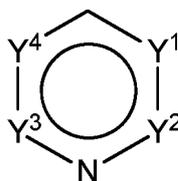
C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, fenilo,

dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando

cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo o cicloalquilo C₁-C₆, o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen

juntos para formar un sistema de anillo, y en el que al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno, y en el que

R¹ y R² son ambos diferentes de un grupo metilo perfluorinado si el grupo de la fórmula (A)



Fórmula (A)

representa un grupo tienopirimidina sustituido con alquilo o cicloalquilo C₁-C₆

55 Para un compuesto de fórmula (Ib), los radicales, índices y grupos pueden tener los siguientes significados adicionales (dando lugar a los compuestos a los que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como "compuesto o compuestos adicionales"):

Un primer compuesto adicional en el que R^1 es SF_5 , un segundo compuesto adicional en el que X es tiocarbonilo y un tercer compuesto adicional en el que R^1 es SF_5 y X es tiocarbonilo.

5 Para un siguiente compuesto adicional de cualquiera de los compuestos adicionales mencionados en el presente documento anteriormente o a continuación, R^1 puede ser un alquilsulfonilo C_1-C_6

10 Para los siguiente compuesto adicional de cualquiera de los compuestos adicionales mencionados en el presente documento, anteriormente o continuación, Y^1 es C en el que C está sustituido con R^{12} que es alquenido C_1-C_6 , o cicloalquilo, o cicloalquiloxi, o cicloalquilamino, o (alquil C_1-C_6)-(cicloalquil)amino, o cicloalquiltio o haloalquiltio C_1-C_6 .

15 Para los siguiente compuesto adicional de cualquiera de los compuestos adicionales mencionados en el presente documento, anteriormente o continuación, Y^2 es C en el que C está sustituido con R^{13} que es alquenido C_1-C_6 , o cicloalquilo, o cicloalquiloxi, o cicloalquilamino, o (alquil C_1-C_6)-(cicloalquil)amino, o cicloalquiltio o haloalquiltio C_1-C_6 .

20 Para los siguiente compuesto adicional de cualquiera de los compuestos adicionales mencionados en el presente documento, anteriormente o continuación, Y^3 es C en el que C está sustituido con R^{14} que es alquenido C_1-C_6 , o cicloalquilo, o cicloalquiloxi, o cicloalquilamino, o (alquil C_1-C_6)-(cicloalquil)amino, o cicloalquiltio o haloalquiltio C_1-C_6 .

25 Para los siguientes compuestos adicionales de cualquiera de los mencionados en el presente documento anteriormente, Y^4 es C en el que C está sustituido con R^{15} que es alquenido C_1-C_6 , o cicloalquilo, o cicloalquiloxi, o cicloalquilamino, o (alquil C_1-C_6)-(cicloalquil)amino, o cicloalquiltio o haloalquiltio C_1-C_6 .

Los compuestos de acuerdo con fórmula (Ib) y los compuestos adicionales, también se incluyen en las expresiones "compuestos de acuerdo con esta invención".

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

30 R^1 es halógeno, amino, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenido C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquencilcarbonilo C_2-C_6 , SF_5 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor

35 R^2 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenido C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquencilcarbonilo C_2-C_6 , en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R^2 es hidrógeno.

R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno.

45 R^4 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno.

R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno.

50 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi C_1-C_6 , fenilalquiloxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , tiolalquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonil (alquilo C_1-C_6), alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6 -amino alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , en el que cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxialquilo, alquiloxi o cicloalquilo C_1-C_6 . Preferentemente R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, di-(alquil C_1-C_6)aminocarbonil (alquilo C_1-C_6), fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , más preferentemente R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

60 R^7 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno.

Como alternativa R^6 y R^7 representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxo, o R^6 o R^7 se unen junto con R^4 o R^5 para formar un grupo alquenido C_1-C_3 que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de alquilo y cicloalquilo C_1-C_6 .

65

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

El grupo $(CR^4R^5)_m$ representa un grupo alquileo C_1-C_3 , preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con R^4 y/o R^5 siendo un grupo alquilo C_1-C_6 .

5 El grupo $(CR^6R^7)_n$ representa un grupo alquileo C_1-C_3 , preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con R^6 = alquilo C_1-C_6 y/o con R^7 = alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , fenilalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , tiolalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di(alquilo C_1-C_6)aminocarbonilo, di(alquilo C_1-C_6)aminocarbonil (alquilo C_1-C_6), alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di(alquilo C_1-C_6)amino alquilo C_1-C_6 , o fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C_1-C_6 , preferentemente el grupo $(CR^6R^7)_n$ representa un grupo alquileo C_1-C_3 , preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_6 .

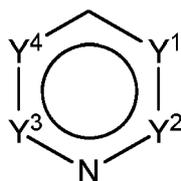
20 En una realización preferida la subestructura $D-(CR^4R^5)_m-B-(CR^6R^7)_n$ representa un anillo de 4 a 8 átomos en el anillo, preferentemente de 4 a 7 átomos en el anillo, más preferentemente de 4 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo, un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o homopiperazina, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. En otra realización preferida $D-(CR^4R^5)_m-B-(CR^6R^7)_n$ representa un anillo de 5 o 6 átomos en el anillo, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. En otra realización preferida, ambos grupos $(CR^4R^5)_m$ y $(CR^6R^7)_n$ representan un grupo etileno para formar junto con B y D un anillo de 6, que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente.

25 Si R^6 o R^7 se unen juntos con R^4 o R^5 para formar un grupo alquileo C_1-C_3 , formar, por ejemplo un anillo puenteado, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 7 átomos en el anillo, incluso más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o homopiperazina puenteado, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente.

30 El número entero m es de 1 a 3 y es preferentemente 2. Si m es mayor que 1, los grupos CR^4R^5 pueden ser idénticos o diferentes.

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

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



Fórmula (A)

40 representa un sistema de anillo heterocíclico, mono o policíclico. UN sistema de anillo monocíclico se obtiene si los átomos de carbono/nitrógeno de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 están sin sustituir o sustituidos pero no unidos juntos. Un sistema de anillo policíclico se obtiene si, ya sea Y^1 e Y^2 se unen juntos o Y^3 e Y^4 se unen juntos o ambos Y^1 e Y^2 así como Y^3 e Y^4 se unen juntos.

45 Un sistema de anillo formado por la unión conjunta de Y^1 e Y^2 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 un monocíclico, o bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, en el que el número de átomos en el anillo incluye Y^1 e Y^2 . El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos en el anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, los sustituyentes preferidos son uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, los radicales se seleccionan entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alcocarbonilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 .

55 Un sistema de anillo formado por la unión conjunta de Y^3 e Y^4 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 un monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El

sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, en el que el número de átomos en el anillo incluye Y³ e Y⁴. El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos en el anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, los sustituyentes preferidos son uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, los radicales se seleccionan entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆ y alquiltio C₁-C₆.

La mención de las realizaciones preferidas del sistema de anillos formado por la unión conjunta Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ pretende describir todas las combinaciones de las realizaciones preferidas, que incluyen, pero sin limitación un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico con 4 a 10 átomos en el anillo, uno, dos o tres heteroátomos en el anillo del grupo de nitrógeno, azufre y oxígeno, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales del grupo de alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆ y alquiltio C₁-C₆, o un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado con 5 a 6 átomos en el anillo, uno o dos heteroátomos en el anillo, que está sin sustituir, etc.

El grupo de la fórmula (A) preferentemente representa un grupo piridina (Y¹, Y², Y³ e Y⁴ 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 cinnolina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquenil halógeno C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-cicloalquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alquenilo C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-cicloalquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

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), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, en el que cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

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 entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆.

En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, el grupo de la fórmula (A) es diferente de un grupo tienopirimidina, tal como un grupo tienopirimidina sustituido con alquilo C₁-C₆.

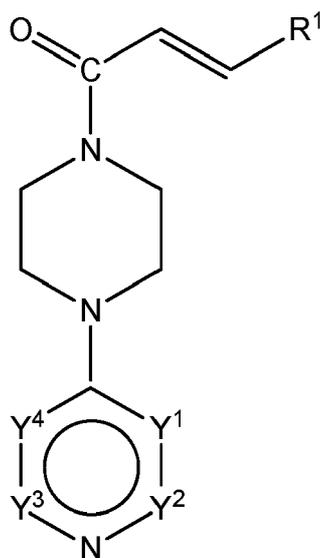
En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, el grupo de la fórmula (A) es diferente de un grupo pirazolopirimidina, tal como un grupo pirazolopirimidina sustituido con amino,

Y⁴ es C o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocicarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo,

y en el 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 más preferido tiene la fórmula (II),



Fórmula (II)

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, en el 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 con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor,

Y¹ es C o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo,

Y² es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

Y³ es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

Y⁴ es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,

cicloalquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo,

o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

5 En un compuesto preferido de la fórmula (II)
R¹ es alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, en el que cada uno de los radicales sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor,

10 Y¹ es C o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,
Y² es C, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,
Y³ es C, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,
Y⁴ es C, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
o Y¹ e Y² o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

15 En un compuesto preferido de la fórmula (I) o (II)
R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno,

20 R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R⁷ es hidrógeno,

X es un grupo carbonilo,

m es 2

25 n es 2,

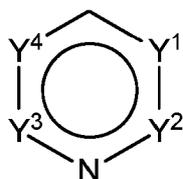
el grupo de fórmula (A) representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, más preferentemente un grupo piridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

30 piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)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 C₁-C₆, y uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

35 En otro compuesto preferido de la fórmula (II)

R¹ es alquilo C₁-C₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor.

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



Fórmula (A)

45 representa un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina, tienopiridina, triazolopirimidina, piridopiridina, pirrolopiridina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, furopiridina, 2,3-dihidrofuropiridina, 2,3-dihidro1,4-dioxinopiridina, furopirimidina, piridazina o cinnolina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

55 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-

C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

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), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

15 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)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 C₁-C₆, más preferentemente cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆.

25 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

30 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 entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆.

35 En otra realización preferida en el grupo de fórmula (A) ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

40 En otra realización preferida en el grupo de fórmula (A) ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

En otra realización preferida si el grupo de fórmula (A) representa un grupo triazina, ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

45 En otra realización preferida en el grupo de fórmula (A), todos de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ son diferentes de alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ si X es un grupo sulfonilo.

Uso de acuerdo con esta invención

50 La presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (Ia) y solvatos, N-óxidos y sales de los mismos farmacéuticamente y sus usos para tratar una infección por helmintos en los compuestos de la fórmula (Ia) los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

55 R¹ es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloxicarbonilo C₁-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R¹ es fenilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo, en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de halógeno y alquilo C₁-C₆.

65 R² es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloxicarbonilo C₁-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R² es fenilo, furanilo, imidazolilo o

tiofenilo, en el que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con uno o más radicales del grupo de halógeno y alquilo C₁-C₆. Preferentemente R² es hidrógeno.

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno.

5

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno.

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno.

- 10 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tiolalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆-amino alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, en el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁-C₆. Preferentemente R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo C₁-C₆), fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, más preferentemente R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno.

- 25 Como alternativa R⁶ y R⁷ juntos representan un grupo oxo o un grupo tioxo, o R⁶ o R⁷ se unen junto con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alquilo C₁-C₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆.

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

- 30 El grupo (CR⁴R⁵)_m representa un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con R⁴ y/o R⁵ siendo un grupo alquilo C₁-C₆.

- 35 El grupo (CR⁶R⁷)_n representa un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o está sustituido con R⁷ = alquilo C₁-C₆ y/o con R⁶ = alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tiolalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonilo, di(alquilo C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino alquilo C₁-C₆, o fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, el que cada grupo fenilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente el grupo (CR⁶R⁷)_n representa un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

40

- 45 En una realización preferida la subestructura D-(CR⁴R⁵)_m-B-(CR⁶R⁷)_n representa un anillo de 4 a 8 átomos en el anillo, preferentemente de 4 a 7 átomos en el anillo, más preferentemente de 4 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo, un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina o homopiperazina, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. En otra realización preferida D-(CR⁴R⁵)_m-B-(CR⁶R⁷)_n representa un anillo de 5 o 6 átomos en el anillo, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. En otra realización preferida, ambos grupos (CR⁴R⁵)_m y (CR⁶R⁷)_n representan un grupo etileno para formar junto con B y D un anillo de 6, que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente.

50

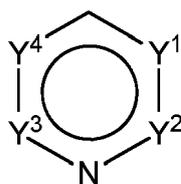
Si R⁶ o R⁷ se unen juntos con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alquilo C₁-C₃, formar, por ejemplo un anillo puenteado, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 7 átomos en el anillo, incluso más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o homopiperazina puenteado, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente.

55

El número entero m es de 1 a 3 y es preferentemente 2. Si m es mayor que 1, los grupos CR⁴R⁵ pueden ser idénticos o diferentes.

- 60 El número entero n es de 1 a 3 y es preferentemente 2. Si n es mayor que 1, los grupos CR⁶R⁷ pueden ser idénticos o diferentes.

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



Fórmula (A)

representa un sistema de anillo heterocíclico, mono o policíclico. UN sistema de anillo monocíclico se obtiene si los átomos de carbono/nitrógeno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ están sin sustituir o sustituidos pero no unidos juntos. Un sistema de anillo policíclico se obtiene si, ya sea Y¹ e Y² se unen juntos o Y³ e Y⁴ se unen juntos o ambos Y¹ e Y² así como Y³ e Y⁴ se unen juntos.

Un sistema de anillo formado por la unión conjunta de Y¹ e Y² 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 un monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, en el que el número de átomos en el anillo incluye Y¹ e Y². El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos en el anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, los sustituyentes preferidos son uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, los radicales se seleccionan entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆ y alquiltio C₁-C₆.

Un sistema de anillo formado por la unión conjunta de Y³ e Y⁴ 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 un monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente un sistema de anillo monocíclico o bicíclico. El sistema de anillo contiene de 4 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo, más preferentemente de 5 a 6 átomos en el anillo, en el que el número de átomos en el anillo incluye Y³ e Y⁴. El sistema de anillo opcionalmente contiene uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, heteroátomos en el anillo, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo está sin sustituir o sustituido, los sustituyentes preferidos son uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más preferentemente uno o dos, los radicales se seleccionan entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆ y alquiltio C₁-C₆.

La mención de las realizaciones preferidas del sistema de anillos formado por la unión conjunta Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ pretende describir todas las combinaciones de las realizaciones preferidas, que incluyen, pero sin limitación un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico con 4 a 10 átomos en el anillo, uno, dos o tres heteroátomos en el anillo del grupo de nitrógeno, azufre y oxígeno, que está sin sustituir o sustituido con uno o dos radicales del grupo de alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆ y alquiltio C₁-C₆, o un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, insaturado con 5 a 6 átomos en el anillo, uno o dos heteroátomos en el anillo, que está sin sustituir, etc.

El grupo de la fórmula (A) preferentemente representa un grupo piridina (Y¹, Y², Y³ e Y⁴ 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 cinnolina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)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 C₁-C₆.

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), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-

dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

5 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

15 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

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 entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆.

25 En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describen en el presente documento, el grupo de la fórmula (A) es diferente de un grupo tienopirimidina, tal como un grupo tienopirimidina sustituido con alquilo C₁-C₆.

30 En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describen en el presente documento, el grupo de la fórmula (A) es diferente de un grupo pirazolopirimidina, tal como un grupo pirazolopirimidina sustituido con amino, hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, en el que el arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, en el que el alquilo está opcionalmente sustituidos con arilo o heteroarilo.

35 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 preferido uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

40 En algunas realizaciones cada uno 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. Aún 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.

45 En algunas realizaciones B es N, D es N y cada uno de A y E es un enlace. En otras realizaciones A es NR⁸, B es CR¹⁰, D es N, y E es un enlace, o A es NR⁸, 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 NR⁹, o A es un enlace, B es N, D es CR¹¹ y E es NR⁹, en el que R⁸ a R¹¹ son como se han definido anteriormente.

En un uso preferido de acuerdo con la invención, en el compuesto de fórmula (I) los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

50 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloalcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiloalquilcarbonilo C₂-C₆, fenilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

55 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiloalcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiloalquilcarbonilo C₂-C₆, fenilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R² es hidrógeno,

60 R³ es hidrógeno,
(CR⁴R⁵)_m es un grupo alquilenilo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C₁-C₆,

65 (CR⁶R⁷)_n es un grupo alquilenilo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C₁-C₆,

A es un enlace o NR^8 , en el que R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

E es un enlace o NR^9 , en el que R^9 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

B es N o CR^{10} , en el que R^{10} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

D es N o CR^{11} , en el que R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

5 Y^1 es C o N, en el que C se sustituye con R^{12} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

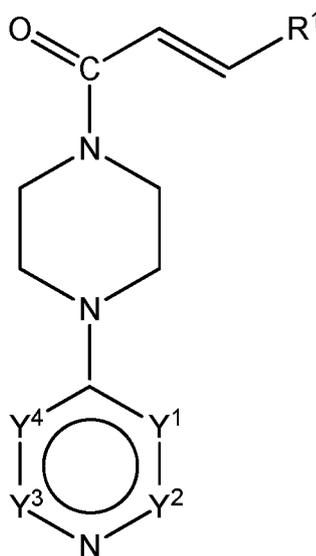
10 Y^2 es C o N, en el que C es R^{13} sustituido que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

15 Y^3 es C o N, en el que C se sustituye con R^{14} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

20 Y^4 es C o N, en el que C se sustituye con R^{15} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

25 o Y^1 e Y^2 y/o Y^3 e Y^4 se unen juntos para formar un sistema de anillo,
y en el 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.

30 Un compuesto más preferido tiene la fórmula (II) como se indica a continuación en el presente documento de manera inmediata,



Fórmula (II)

35 en el que

40 R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el 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* con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor,

Y^1 es C o N, en el que C se sustituye con R^{12} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi

C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, fenilo, Y² es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

Y³ es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

Y⁴ es C o N, preferentemente C, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, fenilo, o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

En un uso preferido de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula (IIa) los radicales, índices y grupos tienen los siguientes significados:

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆ o alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, en el que cada uno de los radicales sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, *por ejemplo* con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor,

Y¹ es C o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

Y² es C, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,

Y³ es C, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆,

Y⁴ es C, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o Y¹ e Y² o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

En un compuesto preferido para uso en la invención de la fórmula (Ia) o (IIa)

R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R⁷ es hidrógeno,

X es un grupo carbonilo,

m es 2

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, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆,

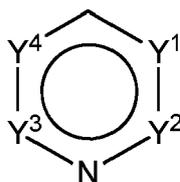
haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 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 C₁-C₆, y

uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

En otro compuesto preferido de la fórmula (IIa)

R¹ es alquilo C₁-C₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, *por ejemplo* con 1 a 10, preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor.

En otro uso preferido de acuerdo con la invención, en el compuesto de la fórmula (IIa) el grupo de la fórmula (A)



Fórmula (A)

5 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 cinnolina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

15 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, tienopirimidina o tienopiridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, 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 C₁-C₆.

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), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

30 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)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 C₁-C₆, más preferentemente cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente por con o dos radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆.

40 En otra realización preferida el grupo de fórmula (A) es un grupo piridina o quinolina, preferentemente un grupo piridina, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆.

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 entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆.

50 En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento, en el grupo de fórmula (A) ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

55 En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describen en el presente documento, en el grupo de fórmula (A) ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆,

di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento, Si el grupo de fórmula (A) representa un grupo triazina, ambos R¹³ y R¹⁴ son diferentes de alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo.

En otra realización preferida de cualquiera de las realizaciones como se describen en el presente documento, en el grupo de fórmula (A) todos de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ son diferentes de alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ si X es un grupo sulfonilo.

Sales, Solvatos, N-Óxidos y profármacos

Una sal de los compuestos de la fórmula (I), (Ia) o (Ib), u otro compuesto puede ser ventajoso debido a una o más de las propiedades físicas de las sales, tales como estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades; propiedades cristalinas; y/o una solubilidad deseable en agua, aceite u otro disolvente. En algunos casos, puede usarse una sal como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto. Normalmente, pueden formarse sales de ácido y de base por, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido o una base, respectivamente, usando diversos métodos conocidos en la técnica. En la medida en que una sal del compuesto está destinada a ser administrada *in vivo* (es decir a un animal) para un beneficio terapéutico, la sal es farmacéuticamente aceptable.

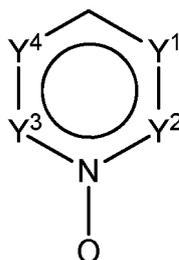
Las sales también pueden ser ventajosas en la síntesis de los compuestos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, determinados compuestos intermedios pueden usarse ventajosamente en forma de sus sales en el proceso de preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención.

En general, puede prepararse una sal de adición de ácido haciendo reaccionar un compuesto de base libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos a menudo adecuados para preparar sales (farmacéuticamente aceptables) incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos a menudo adecuados para preparar sales (farmacéuticamente aceptables) incluyen generalmente, clases de ácidos orgánicos, por ejemplo, alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen ácidos cólico, sorbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, ácido arilcarboxílico (*por ejemplo*, benzoico), ácido antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (*por ejemplo*, etanosulfónico), arilsulfónico (*por ejemplo*, bencenosulfónico) 2-hidroxiitanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, β-hidroxi-butírico, galactárico, galacturónico, adípico, alginico, butírico, canforico, canforsulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfico, glicohéptanoico, glicerofosfico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalesulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pirico, pivalico, tiocianico, tosilico y undecanoico. En alguna de dichas realizaciones, por ejemplo, la sal comprende una sal de trifluoroacetato, mesilato o tosilato. En otras realizaciones, la sal comprende la sal de ácido clorhídrico.

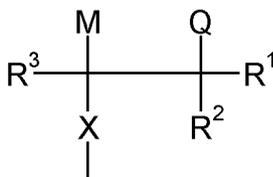
En general, puede prepararse una sal de adición de base haciendo reaccionar un compuesto ácido libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base inorgánica u orgánica. Ejemplos de sales de adición de base pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas, por ejemplo, incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa) y otras sales de metal fisiológicamente aceptables. Tales sales pueden elaborarse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Por ejemplo, un compuesto de ácido libre puede mezclarse con hidróxido sódico para formar una sal de adición de base tal. Las sales orgánicas a partir de aminas, tales como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo C₁-C₆ (*por ejemplo*, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquil sulfatos (*por ejemplo*, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (*por ejemplo*, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (*por ejemplo*, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

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

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



Esta invención también incluye derivados de profármaco de los compuestos de fórmula (I) y (Ib). El término profármaco se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir el compuesto precursor de fórmula (I) o (Ib). *In vivo* significa que en el caso de, por ejemplo, el tratamiento de una infección parasítica esta transformación puede ocurrir en el organismo huésped y/o en el parásito. Son bien conocidas en la técnica diversas formas de profármacos. 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 mayor solubilidad para formas de dosificación parenteral, que se describen en S. K. Davidsen et al., J. of Med. Chem. 37 4423-4429 (1994). Otros ejemplos de posibles profármacos son compuestos que forman el doble enlace presente en la fórmula (I) y (Ib) por eliminación de un compuesto precursor saturado:



La eliminación de MQ generará 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. Ejemplos de tales 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 esta invención, sus intermedios y compuestos correspondientes al uso de acuerdo con la invención, pueden existir en diversas formas isoméricas. Una referencia a un compuesto de acuerdo con esta invención, un intermedio del mismo y un compuesto correspondiente al uso de acuerdo con la invención incluye siempre, todas las formas isoméricas posibles de tal compuesto.

En algunas realizaciones, tales compuestos pueden tener dos o más isómeros, tales como isómeros ópticos o isómeros conformacionales. Por ejemplo, los compuestos pueden tener una configuración (*E*) o (*Z*) en el doble enlace $-CXR^3=CR^1R^2$. En algunas realizaciones preferidas, tal 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) y los compuestos de las tablas A, C y D a continuación, presentan configuración (*E*).

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

Métodos de tratamiento usando los compuestos de acuerdo con la presente invención

Esta sección pertenece a compuestos de acuerdo con la invención y a 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, pueden usarse generalmente como un 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 tales como infecciones parasitarias (por ejemplo infecciones por helmintos) de un animal (o fabricar un medicamento para tratar infecciones tales como infecciones parasitarias de un animal). En una realización o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra para tratar la parasitosis de un animal (o para fabricar un medicamento para tratar la parasitosis de un

animal). El uso de acuerdo con la invención se dirige a tratar infecciones por helmintos.

La expresión "infección (parasitaria)" incluye afecciones asociadas a, o causadas por, uno o más patógenos (parasitarios); incluyendo dichas afecciones, afecciones clínicas (parasitosis) y afecciones sub-clínicas. Por tanto, la expresión "tratamiento de infección parasitaria" incluye tanto el tratamiento de parasitosis como el tratamiento de afecciones sub-clínicas. El tratamiento de una infección parasitaria implica generalmente la supresión de las cargas del parásito (por ejemplo, helminto) en el animal por debajo de ese nivel al que se produce la pérdida económica.

Las afecciones sub-clínicas son normalmente afecciones que no dan lugar directamente a síntomas clínicos en el animal infectado por el parásito, sino que dan lugar a pérdidas económicas. Tales pérdidas económicas pueden ser, por ejemplo, por depresión del crecimiento en animales jóvenes, menor eficacia de alimentación, menor ganancia de peso en animales productores de carne, menor producción de leche en rumiantes, menor producción de huevos en gallinas ponedoras o menor producción de lana en ovejas.

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

En general, la prevención o el tratamiento de una infección parasitaria, incluyendo la parasitosis, se logra administrando uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención, para tratar una infección parasitaria, tal como una infección helmíntica, siendo el último tratamiento el único tratamiento del uso de acuerdo con la invención.

Por tanto, la invención proporciona un método para tratar una infección (parasitaria), tal como una infección helmíntica, incluyendo la parasitosis, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz, desde el punto de vista antiparasitario, preferentemente, desde el punto de vista antihelmíntico, de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, o cuando sea aplicable, de un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención. Preferentemente se tratan infecciones por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente infecciones por nematodos.

El "tratamiento de infecciones (parasitarias)" incluye el tratamiento de parasitosis y significa inhibir parcial o completamente el desarrollo de infecciones (parasitarias) de un animal susceptible a infección (parasitaria), reducir o eliminar completamente los síntomas de las infecciones de un animal que tiene infecciones, y/o curar parcial o completamente las infecciones de un animal que tiene infecciones. Esto puede lograrse aliviando o reduciendo la cantidad de patógenos, tal como la cantidad 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 puede manifestarse por sí mismo directamente, es decir, eliminando los parásitos bien inmediatamente o bien después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo, cuando se produce la muda, o destruyendo sus huevos, o bien indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión. Como alternativa, el parásito no se elimina sino que se paraliza y después el animal hospedador lo expulsa y excreta.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista antihelmíntico, de uno o más, preferentemente de un compuesto de acuerdo con la presente invención o de un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos y las 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 o medida de un compuesto que se requiere para aliviar o reducir, los números de parásitos en un animal y/o para inhibir el desarrollo de infecciones parasitarias en un animal, total o parcialmente.

Esta cantidad se determina fácilmente mediante la observación o la detección de los números de patógenos, tales como los números de parásitos, tanto antes como después de poner en contacto, directa y/o indirectamente, la muestra de patógenos, tales como parásitos, incluyendo sus fases, con el compuesto de acuerdo con la presente invención, *por ejemplo*, poniendo en contacto artículos, superficies, follaje, o animales, con el compuesto, por ejemplo, el recuento del parásito se reduce, después de una primera administración, en una cantidad que varía del 5 % a aproximadamente el 100 %.

Esto puede evaluarse contando parásitos (especialmente helmintos) directamente después de la necropsia del animal hospedador.

Como alternativa, la reducción de los números del parásito, especialmente de parásitos helmínticos gastrointestinales, puede medirse de forma indirecta mediante el recuento de huevos en las heces o de larvas diferenciales. En este caso, la cantidad eficaz del compuesto se determina por la reducción del número de huevos o

de larvas 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 eficaz desde el punto de vista antihelmíntico".

5 Una sola administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención o de un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención, es normalmente suficiente para tratar una infección parasitaria, tal como una infección helmíntica, preferentemente, una infección por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente una infección por nematodos. Aunque normalmente se prefiere dicha única dosis, se contempla que
10 puedan usarse múltiples dosis. Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se administra por vía oral, la dosis total para tratar una enfermedad, tal como una infección helmíntica, es generalmente mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, miligramo de compuesto de acuerdo con la presente invención por kilogramo de peso corporal del animal tratado). En alguna 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, de
15 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Para las 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 ser adecuado para otras vías de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa el mismo intervalo de dosis para la administración subcutánea. Sin embargo, en algunos casos, la dosis deseada puede ser menor cuando el compuesto de acuerdo
20 con la presente invención 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 mediante una inyección, la concentración del compuesto de acuerdo con la presente invención en la forma farmacéutica, es preferentemente suficiente para proporcionar la cantidad
25 terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención en un volumen que es aceptable para la administración parenteral.

Los factores que influyen en la dosificación preferida pueden incluir, por ejemplo, la especie del parásito que causa la infección que va a tratarse y las fases de desarrollo de los parásitos, el tipo (por ejemplo, la especie y la raza), la edad, el tamaño, el sexo, la dieta, la actividad y la afección del animal infectado; la vía de dosificación; las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de la composición particular administrada, y si el compuesto de acuerdo con la presente invención se está administrando como parte de una combinación de principios activos. Por tanto, la cantidad preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar y, por lo tanto, puede desviarse de las dosificaciones típicas
30 expuestas anteriormente. La determinación de dichos ajustes de dosificación generalmente se incluye en el conocimiento práctico del experto en la materia.

En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la presente invención se usan para tratar una infección helmíntica, tal como una infección causada por uno o más helmintos seleccionados del 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 c) nematodos, por ejemplo; *Ancylostoma* spp.; *Aneator*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.; *Toxocara* spp.; *Strongyloides* spp.; *Teladorsagia* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Trichuris* spp.; *Trichostrongylus* spp.; *Triodontophorous* spp.; *Uncinaria* spp., y/o *Wuchereria* spp.;

50 Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención y los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención, pueden usarse para tratar animales, incluyendo seres humanos y animales no humanos, especialmente mamíferos no humanos. Dichos mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado (por ejemplo, porcino, ganado de rumiantes, tal como, bovino, ovino, caprino, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, jerbos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.) y mamíferos silvestres y de zoológico (por ejemplo, búfalo, ciervo, etc.). Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención también sean adecuados para tratar animales no mamíferos, tales como aves de corral (por ejemplo, pavos, pollos, patos, etc.) y peces (por ejemplo, salmón, trucha, carpa koi, etc.).

60 En algunas realizaciones, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención o un compuesto que corresponde al uso de acuerdo con la invención, se usa 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 a más agentes antihelmínticos distintos. En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención es activo contra 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
65

(moxidectina y milbemicina oxima); un probencimidazol (por ejemplo, febantel, netobimina y tiofanato); un derivado de benzimidazol, tal como triclabendazol o un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato bencimidazol (por ejemplo fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol); un imidazotiazol (por ejemplo, levamisol y tetramisol); una tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), un organofosfato (por ejemplo, triclorfón, haloxón, diclorvos y naftalofos); una salicilanilida (por ejemplo, closantel, oxiclonaída, rafoxanida y niclosamida); un compuesto nitrofenólico (por ejemplo, nitroxinil y nitroscanato); bencenodisulfonamida (por ejemplo, clorsulón); una pirazinaisoquinolina (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); un compuesto heterocíclico (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofén y fenotiazina); un arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina y arsenamida); ciclooctadepsipéptido (por ejemplo, emodépsido); y una parhercuamida.

En alguna 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 contra un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a una avermectina, tal como ivermectina. En otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención es, de manera alternativa o adicional, activo contra un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a un derivado de benzimidazol, tal como fenbendazol. En otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención es, de manera alternativa o adicional, activo contra un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a levamisol. Y, en otras realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención es, de manera alternativa o adicional, activo contra un helminto (por ejemplo, *Haemonchus contortus*) resistente a pirantel.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención o los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención, pueden administrarse en diversas formas farmacéuticas. La frase "forma farmacéutica" significa que los compuestos de acuerdo con la presente invención se formulan en un producto adecuado para administrar al animal a través de la vía de dosificación prevista. Dichas formas de dosificación a veces se denominan en el presente documento formulaciones o composición farmacéutica.

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

Las formas farmacéuticas útiles en la actual invención pueden ser formas farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas.

Las formas farmacéuticas 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 a nivel molecular. Una suspensión consiste en partículas sólidas insolubles dispersas en un medio líquido, representando las partículas sólidas aproximadamente del 0,5 % a aproximadamente el 30 % de la suspensión. El líquido puede ser acuoso, oleaginoso o ambos. Una emulsión es una dispersión heterogénea de un líquido inmiscible en otro; se basa en un agente emulsionante para la estabilidad. Un polvo (o gránulo) seco para la reconstitución se reconstituye como una solución o una suspensión inmediatamente antes de la inyección. La ventaja principal de esta forma farmacéutica es que supera el problema de la inestabilidad en solución o en suspensión.

Una vía de dosificación posible es la vía de dosificación oral, en la que el compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a través de la boca. Las formas farmacéuticas orales adecuadas para la administración oral comprenden líquidos (por ejemplo, formulaciones de brebaje o de agua para beber), semisólidos (por ejemplo pastas, geles) y sólidos (por ejemplo comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, golosinas masticables, premezclas y bloques medicados).

Un brebaje es una formulación líquida oral que se administra directamente a la boca/garganta de un animal, especialmente un animal de ganadería, mediante una "pistola de brebaje" o jeringa u otro dispositivo adecuado. Cuando la composición se administra en el agua para beber del animal receptor o como un brebaje, puede ser conveniente usar una formulación en solución o en 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 el agua.

Las formulaciones orales semisólidas (pastas o geles) se administran generalmente a través de un aplicador directamente a la boca de un animal o se mezclan con el alimento.

Las formulaciones sólidas orales se administran bien directamente a un animal (comprimido, cápsula) o bien se mezclan con el alimento a través de bloques de alimento medicados.

Cuando la formulación oral se administra a través de un alimento de un animal no humano, puede, por ejemplo, darse como un alimento distinto o como una golosina masticable. Como alternativa (o adicionalmente), esta puede dispersarse, por ejemplo, íntimamente en el alimento regular del animal receptor, usado como una capa superficial o en forma de gránulos sólidos, pasta o líquido que se añade al alimento final. Cuando la formulación oral se administra como un aditivo alimentario, puede ser conveniente preparar una "premezcla" en la que la formulación oral se dispersa en un vehículo líquido o sólido. A su vez, esta "premezcla" se dispersa en el alimento del animal

usando, por ejemplo, un mezclador convencional.

Se han desarrollado varios sistemas de suministro de liberación modificada, que se aprovechan de la anatomía exclusiva del estómago anterior de los rumiantes, es decir, para administración intrarruminal. Un bolo intrarruminal es una formulación específica para rumiantes (vacas, ovejas, cabras, búfalos, camélidos, ciervos etc.). Es un sistema de suministro veterinario de liberación retardada que se mantiene en el saco rumeno-reticular de un animal durante un periodo de tiempo prolongado y en el que la sustancia terapéuticamente activa tiene un patrón de liberación predecible y retardado. Dichos bolos intrarruminales se administran habitualmente usando una pistola de bolo u otro dispositivo adecuado.

Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención o los compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención puedan administrarse como alternativa, a través de vías de dosificación no oral, tales como vía tópica (por ejemplo, a través de una unción dorsal puntual, un vertido o un parche transdérmico), o por vía parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.).

Por ejemplo los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vía tópica usando una formulación transdérmica (es decir, una formulación que atraviesa la piel). Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vía tópica a través de la mucosa.

Las formas farmacéuticas tópicas adecuadas para la administración tópica comprenden líquidos (por ejemplo, baño, pulverización, unción dorsal puntual), semisólidos (por ejemplo, cremas, geles) y sólidos (por ejemplo parches, polvos, collares). Las formulaciones tópicas típicas para animales son formas farmacéuticas líquidas o semilíquidas. Las formulaciones típicas para la administración transdérmica y mucosa incluyen, por ejemplo, vertidos, unciones dorsales puntuales, inmersiones, pulverizaciones, mousses, champús, polvos, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, aderezos, espumas, películas, parches dérmicos, bandas para extremidades, collares, crotales, obleas, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Cuando se usa una formulación líquida por vía tópica en la piel, ésta puede administrarse, por ejemplo, por vertido (vertido o unción dorsal puntual), difusión, fricción, atomización, pulverización, inmersión, baño o lavado.

Los métodos por vertido o unción dorsal puntual, por ejemplo, comprenden aplicar la formulación a una localización específica de la piel o pelaje, tal como en el cuello o en la columna vertebral del animal. Esto puede lograrse, por ejemplo, aplicando con un bastoncillo o por goteo la formulación de vertido o de unción dorsal puntual en una zona relativamente pequeña de la piel o el pelaje del animal receptor (es decir, generalmente no más de aproximadamente el 10 % de la piel o el pelaje del animal receptor). En algunas realizaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención se dispersa desde el sitio de aplicación a zonas amplias del pelaje debido a la difusión natural de los componentes en la formulación y a los movimientos del animal mientras que, al mismo tiempo, se absorben a través de la piel y se distribuyen a través de los fluidos y/o tejidos del animal receptor.

Las formulaciones parenterales y los sistemas de liberación para vías no orales comprenden líquidos (por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones y polvos secos para su reconstitución), semisólidos y sólidos (por ejemplo implantes). La mayoría de los implantes que se usan en medicina veterinaria son comprimidos fabricados por compresión o sistemas de matriz dispersa en los que el fármaco se dispersa uniformemente dentro de un polímero no degradable o, como alternativa, productos de extrusión.

Composiciones farmacéuticas

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con esta invención. Las composiciones también pueden comprender (y preferentemente comprenderán) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El siguiente objeto de las composiciones farmacéuticas es también aplicable a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos correspondientes al uso de acuerdo con esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse mediante, por ejemplo, procesos conocidos en la técnica. Estos procesos incluyen, por ejemplo, varias mezclas conocidas, procesos de disolución, granulación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y liofilización. La formulación óptima depende de, por ejemplo, la ruta de dosificación (*por ejemplo* oral, inyección, tópica).

Las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, pueden prepararse por, por ejemplo, mezclando íntima y uniformemente los compuestos con cargas, aglutinantes, lubricantes, emolientes, disgregantes, agentes aromatizantes (*por ejemplo*, saborizantes), tampones, conservantes, colorantes o pigmentos de grado farmacéutico y agentes de liberación controlada.

Las formas de dosificación oral distintas de los sólidos pueden prepararse mezclando los compuestos con, por ejemplo, uno o más disolventes, agentes mejoradores de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, estabilizantes, resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, emolientes, disgregantes, co-disolventes, edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes, tampones, agentes de suspensión y colorantes o pigmentos de grado farmacéutico.

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

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

- 5 Los disgregantes contemplados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica y croscarmellosa sódica.

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

- 10 Los disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, petróleo, aceites animales, aceites vegetales, aceite mineral y aceite sintético. También puede incluirse una solución salina fisiológica o glicoles (*por ejemplo*, etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol). El disolvente tiene preferentemente propiedades y cantidad químicas suficientes para mantener los compuestos solubilizados a temperaturas en las que la composición se almacena y se usa.

- 15 Los agentes potenciadores de la viscosidad contemplados incluyen, por ejemplo, polietileno, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, povidona, acacia, goma guar, goma de xantano, tragacanto, metilcelulosa, carbómero, goma de xantano, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa sódica, silicato de aluminio y de magnesio, polímeros de carboxivinilo, carrageenan, hidroxietil celulosa, laponita, éteres de sales de celulosa soluble en agua, gomas naturales, silicato coloidal de magnesio
20 aluminio o sílice finamente dividido, homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un éter alquílico de pentaeritritol o un éter alquílico de sacarosa y carbómeros.

- Los tensioactivos contemplados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno; éteres de monoalquil polioxietileno; monoésteres de sacarosa; ésteres y éteres de lanolina; sales de alquil sulfato; y sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos.
25

- Los conservantes contemplados incluyen, por ejemplo, fenol, alquil ésteres de ácido parahidroxi benzoico (*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 cloruro de cetilpiridinio.
30

Los estabilizadores contemplados, 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 oral (*por ejemplo*, comprimidos y píldoras) también pueden prepararse con recubrimientos entéricos.
35

- Usos de la ruta de dosificación tópica, por ejemplo, un líquido concentrado o solución semilíquida, suspensión (acuosa o no acuosa), emulsión (agua en aceite o aceite en agua), o microemulsión que comprende compuestos disueltos, suspendidos o emulsionado en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. En tales realizaciones, puede generalmente, presentarse opcionalmente un inhibidor de cristalización.
40

- Dicha formulación de vertido o de tacto puede prepararse disolviendo, suspendiendo o emulsionando los compuestos en un disolvente o mezcla de disolventes adaptados a la piel adecuados. También se pueden incluir otros excipientes, tales como, por ejemplo, un tensioactivo, colorante, antioxidante, estabilizador, adhesivo, etc. Los disolventes contemplados incluyen, por ejemplo, agua, alcohol, glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencilo, dipropilenglicol monometil éter, dietilenglicol monobutil éter, acetona, metil etil cetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceite vegetal o sintético, DMF, parafina líquida, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o 2,2-dimetil-4-oximetilen-1,3-dioxolano.
45
50

- En algunas realizaciones, una formulación tópica (particularmente una formulación de vertido o de formación de un punto) comprende un vehículo que promueve la absorción o penetración de los compuestos a través de la piel en la corriente sanguínea, otros fluidos corporales (linfa) y/o tejidos corporales (tejido graso). Los ejemplos contemplados de mejoradores de la penetración dérmica incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceite de silicona, ésteres alifáticos, triglicéridos y alcoholes grasos.
55

- Las formulaciones tópicas también pueden comprender (o como alternativa), por ejemplo, uno o más agentes de dispersión. Estas sustancias actúan como vehículos que ayudan a distribuir un ingrediente activo sobre la capa o la piel del receptor animal. Pueden incluir, por ejemplo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y/o alcoholes grasos. También pueden ser adecuadas varias combinaciones de aceite de dispersión/disolvente, tales como, por ejemplo, soluciones oleosas, soluciones alcohólicas o 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 oléico del ácido oléico, decil éster del ácido oléico, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato y ésteres de
60
65

ácido capríco de alcoholes grasos saturados que tiene una cadena de carbono de 12 a 18 carbonos), soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos (*por ejemplo*, ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico del ácido adipico y adipato de di-n-butilo) o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos (*por ejemplo*, glicoles). Cuando la formulación comprende un agente de dispersión, también puede ser ventajoso incluir un dispersante, tales como, por ejemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol o éter o éster de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Cuando se formulan en, por ejemplo, una pomada, se contempla que los compuestos pueden mezclarse con, por ejemplo, con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Cuando se formulan en una crema, se contemplan que los compuestos pueden formularse con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. En algunos casos, la fase acuosa de la base de crema incluye, por ejemplo al menos aproximadamente el 30 % (p/p) de un alcohol polihídrico, tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol o una mezcla de los mismos.

Las formulaciones inyectables pueden prepararse de acuerdo con, por ejemplo, la técnica conocida, usando disolventes adecuados, agentes solubilizantes, agentes de protección, agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión. Los materiales de vehículos contemplados incluyen, por ejemplo, agua, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución de cloruro sódico isotónico, aceites blandos fijos (*por ejemplo*, mono- o diglicéridos sintéticos), aceite vegetal (*por ejemplo*, aceite de maíz), dextrosa, manitol, ácidos grasos (*por ejemplo*, ácido oléico), dimetil acetamida, tensioactivos (*por ejemplo*, detergentes iónicos y no iónicos), N-metilpirrolidona, propilenglicol y/o polietilenglicoles (*por ejemplo*, PEG 400). Los agentes solubilizantes contemplados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxietilado, sorbitán éster polioxietilado y similares. Los agentes de protección contemplados, por ejemplo, alcohol bencílico, triclorobutanol, éster del ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, la formulación parenteral se prepara, por ejemplo, a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los materiales de vehículos discutidos anteriormente para otras formulaciones. El compuesto se disuelve o suspende, por ejemplo, en un líquido que comprende agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. El pH generalmente puede ajustarse, si es necesario, con un ácido, base o tampón adecuado.

Generalmente, pueden añadirse otros ingredientes inertes a la composición según se desee. Para ilustrar, se contempla que estos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato cálcico tribásico, fosfato cálcico dibásico, fosfato sódico, caolina, azúcar compresible, almidón, sulfato cálcico, 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.

Aspectos adicionales relacionados con la formulación de fármacos y varios excipientes se encuentran en, por ejemplo, Gennaro, A.R., et al., eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20ª Ed., 2000). Otra fuente con respecto a la formulación de fármacos y varios 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 esta invención en la forma de dosificación aplicada puede variar ampliamente dependiendo, por ejemplo, la ruta de dosificación. En general, la concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % (en peso). En alguna 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 esa manera, una composición farmacéutica que comprende una cantidad antihelmínticamente eficaz de uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con esta invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tipo de formulación escogido para una forma de dosificación en cualquier caso dependerá del propósito particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de acuerdo con esta invención.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son útiles en el tratamiento de infecciones parasitarias tales como infecciones por helmintos de animales. Una "cantidad eficaz", es la cantidad o cuantía de un compuesto que se requiere para aliviar o reducir el número de parásitos en un animal, y/o para inhibir el desarrollo de infecciones parasitarias en un animal, en sus totalidad o en parte.

Esta cantidad se determina fácilmente por observación o detección de los números de patógenos tales como números de parásitos tanto antes como después de ponerse en contacto con la muestra de patógenos tales como

parásitos incluyendo sus etapas con el compuesto de acuerdo con esta invención, directa y/o indirectamente, *por ejemplo*, poniendo en contacto artículos, superficies, follaje o animales con el compuesto.

5 Esto puede evaluarse contando los parásitos (especialmente los helmintos) directamente después de la necropsia del animal huésped.

10 La reducción del número de parásitos, especialmente de parásitos de helmintos gastrointestinales pueden medirse alternativamente de manera directa, por huevo fecal o por conteos diferenciales de larvas. En este caso, la cantidad eficaz del compuesto se determina por la reducción del número de huevos o larvas de helmintos excretados en las heces del animal tratado antes y después del tratamiento. Para una administración *in vivo* el compuesto de acuerdo con esta invención, se administra preferiblemente a un animal en una cantidad eficaz que es sinónimo de "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad antihelmínticamente eficaz".

15 **Ejemplos de terapias de combinación contempladas**

20 Los métodos y composiciones farmacéuticas de esta invención abarcan métodos en los que un compuesto de acuerdo con esta invención o un compuesto correspondiente al uso de acuerdo con la invención es el único principio activo administrado al animal receptor. Se contempla, sin embargo, que los métodos y composiciones farmacéuticas abarcan también terapias de combinación en las que un compuesto se administra en combinación con uno o más de otros principios activos farmacéuticamente aceptables. El otro u otros principios activos pueden ser, por ejemplo, uno o más compuestos de acuerdo con esta invención o uno o más compuestos que corresponden al uso de acuerdo con la invención. Como alternativa (o adicionalmente), el otro u otros principios activos pueden ser uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables que no sean compuestos de acuerdo con esta invención o compuestos que correspondan al uso de acuerdo con la invención. El otro u otros principios activos pueden dirigirse a los mismos y/o diferentes parásitos y condiciones.

25 El principio o principios activos contemplados que pueden administrarse junto con los compuestos incluyen, por ejemplo, antihelmínticos farmacéuticamente aceptables, insecticidas y acaricidas, reguladores de crecimiento de insectos, antiinflamatorios, antiinfecciosos, antiprotozoales, hormonas, preparaciones dermatológicas (*por ejemplo*, antisépticos y desinfectantes) e inmunobiológicos (*por ejemplo*, vacunas y antisueros) para la prevención de enfermedades.

30 Por lo tanto, esta invención también se refiere al uso como un medicamento de combinaciones que comprenden a) uno o más compuestos de acuerdo con esta invención o uno o más compuestos correspondientes al uso de acuerdo con esta invención con b) uno o más compuestos activos farmacéuticamente aceptables que difieren en la estructura del componente a). Los compuestos activos b) preferentemente son compuestos antihelmínticos, más preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en avermectinas (*por ejemplo*, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina y eprinomectina); milbemicinas (moxidectin y milbemicin oxima); pro-benzoimidazoles (*por ejemplo*, febantel, netobimina y tiofanato); derivados de benzoimidazol, tales como, triclabendazol o un derivado de tiazol benzoimidazol (*por ejemplo*, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato benzoimidazol (*por ejemplo*, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol); un imidazotiazol (*por ejemplo*, levamisol y tetramisol); una 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); pirazinaisoquinolinas (*por ejemplo*, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (*por ejemplo*, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen y fenotiazina); arsénicos (*por ejemplo*, tiacetarsamida, melorsamina y arsenamida); ciclooctadepsipeptidas (*por ejemplo*, emodepsida); paraherquamidas (e.g. dercuantel); y compuestos amino-acetonitrilo (*por ejemplo*, monepantel, AAD 1566); tribendimidina (compuesto de amidina); compuestos de amidina (*por ejemplo*, amidantel y tribendimidina), que incluyen todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales, solvatos o N-óxidos.

35 Las combinaciones preferidas comprenden a) un compuesto seleccionado del grupo de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación 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 seleccionado entre el grupo que consiste en avermectinas antihelmínticas (*por ejemplo*, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, emamectina y eprinomectina); milbemicinas (moxidectin y milbemicin oxima); pro-benzoimidazoles (*por ejemplo*, febantel, netobimina y tiofanato); derivados de benzoimidazol, tales como derivados de tiazol benzoimidazol (*por ejemplo*, tiabendazol y cambendazol), derivados de carbamato benzoimidazol (*por ejemplo*, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, y triclabendazol); 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); pirazinaisoquinolinas (*por ejemplo*, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (*por ejemplo*, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen y fenotiazina); arsénicos (*por ejemplo*, tiacetarsamida, melorsamina y arsenamida); ciclooctadepsipeptidas (*por ejemplo*, emodepsida); paraherquamidas (e.g. dercuantel); compuestos amino-acetonitrilo (*por ejemplo*, monepantel, AAD 1566);

tribendimidina (compuesto de amidina); y amidantel (compuesto de amidina); que incluyen todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales.

- 5 Las combinaciones preferidas comprenden al menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas (o sales, solvatos, N-óxidos o profármacos de los mismos) y abamectina, ivermectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, moxidectina, milbemicin oxima; o
 10 closantel, oxiclozanida, rafoxanida, niclosamida; o
 nitroxinilo, nitroscanato, clorsulon; o
 praziquantel, epsiprantel; o
 emodepsida, derquantel, monepantel.

15 Ejemplos de tales combinaciones, son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con abamectina.

20 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación de variantes y como se menciona en la parte inferior de estas tablas con ivermectina.

25 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emamectina.

30 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con eprinomectina.

35 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con doramectina.

40 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con moxidectina.

45 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con milbemicina oxima.

50 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con closantel.

55 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con oxiclozanida.

60 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con rafoxanida.

65 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con niclosamida.

70 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroxinil.

75 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroscanato.

80 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas

tablas con clorsulon.

5 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con praziquantel.

10 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con epsiprantel.

15 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emodepsida.

20 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con derquantel.

25 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las Tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con monepantel.

30 Ejemplos de tales combinaciones, son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con abamectina.

35 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación de variantes y como se menciona en la parte inferior de estas tablas con ivermectina.

40 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emamectina.

45 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con eprinomectina.

50 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas y D con doramectina.

55 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con moxidectina.

60 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con milbemicina oxima.

65 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con closantel.

70 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con oxiclozanida.

75 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con rafoxanida.

80 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con niclosamida.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroxinil.

5 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroscanato.

10 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con clorsulon.

15 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con praziquantel.

20 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con epsiprantel.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emodepsida.

25 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con derquantel.

30 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con monepantel.

35 Ejemplos de tales combinaciones son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con abamectina.

40 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación de variantes y como se menciona en la parte inferior de estas tablas con ivermectina.

Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emamectina.

45 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con eprinomectina.

50 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con doramectina.

55 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con moxidectina.

Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con milbemicina oxima.

60 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con closantel.

65 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte

inferior de estas tablas con oxiclozanida.

5 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con rafoxanida.

10 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con niclosamida.

15 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroxinil.

20 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroscanato.

25 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con clorsulon.

30 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con praziquantel.

35 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con epsiprantel.

40 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emodepsida.

45 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con derquantel.

50 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-1162, Aa-1, Aa-2, Aa-3, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con monepantel.

55 Ejemplos de tales combinaciones, son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con abamectina.

60 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación de variantes y como se menciona en la parte inferior de estas tablas con ivermectina.

65 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emamectina.

70 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con eprinomectina.

75 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con doramectina.

80 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con moxidectina.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con milbemicina oxima.

5 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con closantel.

10 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con oxiclozanida.

15 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con rafoxanida.

20 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con niclosamida.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroxinil.

25 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con nitroscanato.

30 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con clorsulon.

35 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con praziquantel.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con epsiprantel.

40 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con emodepsida.

45 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con derquantel.

50 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-1162, B-1 a B-19, C-1 a C-331 y D-1 a D-95 de las tablas A, B, C y D a continuación y variantes como se menciona en la parte inferior de estas tablas con monepantel.

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden combinarse con insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables. Tales insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetamiprid, acetoprol, amitraz, amidoflumet, avermectina, azadiractina, bifentrina, bifenazato, buprofezin, bistrifluron, clorfenapir, clorfluazuron, clorantraniliprol, clorpirifos, cromafenoazida, clotianidin, ciantraniliprol, ciflumetofen, β -ciflutrin, cihalotrin, λ -cihalotrin, cimiazol cipermetrin, ciromazina, deltametrin, demiditraz, diafentiuron, diazinon, diflubenzuron, dimeflutrin, dinotefurano, emamectina, esfenvalerato, etiprol, fenoxicarb, fenpropatrin, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tafluvalinato, flufenoxuron, halofenoazida, hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metopreno, metoflutrin, metoxifenoazida, nitenpiram, novaluron, noviflumuron, permetrin, fosmet, proflutrin, protrifenbuto, pimetrozina, pirafluprol, piretrin, piridalilo, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifen, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espiroclufen, espiromesifen, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenoazida, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrin, tetraclorvinfos, tetrametilflutrin, tiacloprid, tiametoxam, tolfenpirad, tralometrin y triflumuron. Las referencias generales que discuten los agentes antiparasitarios, tales como insecticidas y acaricidas, incluyen, por ejemplo, The Pesticide Manual, 13ª Edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, R.U. (2003).

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden combinarse con reguladores de crecimiento de insectos farmacéuticamente aceptables. Tales reguladores de crecimiento de insectos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, metopreno, piriproxifen, tetrahidroazadiractina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, ifenuron, tebufenozida y triflumuron.

5 Estos compuestos tienden a proporcionar tanto el tratamiento inicial como el sostenido de las infecciones parasitarias en todas las etapas del desarrollo del insecto, incluyendo huevos, en el sujeto animal, así como dentro del entorno del sujeto animal.

Los compuestos como se describen aquí pueden combinarse con antiprotozoales farmacéuticamente aceptables.

10 Tales antiprotozoales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, triazintrionas como toltrazurilo y ponazurilo y triazindionas, tales como clazurilo, diclazurilo y letrazurilo.

En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con derivados de piridilmetilamina, tales como, por ejemplo, derivados de piridilmetilamina discutidos en la Sol. de Patente Europea EP0539588 o Sol. de Pub. de Patente Int. WO2007/115643.

15

En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con ácidos nodulispóricos y derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, los compuestos discutidos 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 Sol. de Pub. de Patente Int. 1996/29073.

20

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

En algunas realizaciones contempladas, los compuestos se administran con proteínas antihelmínticas, tales como, por ejemplo, proteínas cristalinas de *Bacillus thuringiensis*, descritas por ejemplo, en el documento WO 2010/053517.

25

Otros compuestos antiparasitarios contemplados para ser útiles en terapias de combinación con los compuestos incluyen, por ejemplo, los compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina discutidos en la Sol. de Publ. de Patente de Estados Unidos n.º 2005-0182059; compuestos 1-(4-mono y dihalometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol discutidos en la Patente de Estados Unidos 7.361.689; compuestos de éter trifluorometanosulfonilfenil oxima discutidos en la Patente de Estados Unidos 7.312.248; compuestos de en-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida discutidos en la Sol. de Publ. de Patente de Estados Unidos 2006-0281695; y compuestos de 2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrilo discutidos en la Sol. de Publ. de Estados Unidos 2006/0128779; los compuestos de isoxazolina discutidos en la Sol. de Pub. 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.

30

35

En las terapias de combinación contempladas, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden administrarse antes, simultáneamente y/o después del otro u otros principios activos. Además, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden administrarse en la misma composición como el otro u otros principios activos y/o en composiciones separadas del otro u otros principios activos. Además, los compuestos de acuerdo con esta invención y otro u otros principios activos pueden administrarse a través de la misma y/o diferente ruta de dosificación.

40

45

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención se administran en una terapia de combinación, la proporción de peso de los principios activos pueden variar ampliamente. Los factores que influyen en esta proporción incluyen, por ejemplo, los compuestos particulares; la identidad del otro u otros principios activos se administrará en la terapia de combinación; la ruta de dosificación de los compuestos y otro u otros principios activos; la afección objetivo y el patógeno; el tipo (*por ejemplo*, especie y raza), edad, tamaño, sexo, dieta, actividad y condición del animal; y consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos de los compuestos y otro u otros principios activos. En algunas realizaciones contempladas, por ejemplo, la proporción en peso de los compuestos al otro u otros principios activos es, por ejemplo, de aproximadamente 1:3000 a aproximadamente 3000:1. En alguno de tales casos, la proporción en peso es de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 300:1. En otro de tales casos, la proporción en peso es de aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1.

50

55

Además a otros principios activos, se contempla que los compuestos pueden administrarse con uno o más compuestos que afecta de manera beneficiosa (por ejemplo, mejora o prolonga) la actividad (u otra característica, tales como seguridad) de los compuestos. Por ejemplo, se contempla que los compuestos se pueden administrar con uno o más sinergistas, tales como, por ejemplo, butóxido de piperonilo (PBO) y fosfato de trifenilo (TPP). Otros sinergistas incluyen, por ejemplo, N-(2-etilhexil)-8,9,10-trinorborn-5-eno-2,3-dicarboxamida (también conocido como "ENT 8184" o "MGK 264") y Verbutin (también conocido como "MB-599").

60

Esta invención también se refiere a kits que son, por ejemplo, adecuados para su uso en la realización de los métodos de tratamiento descritos anteriormente. El kit comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o

65

más compuestos de esta invención y un componente adicional. El componente o componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: otro ingrediente (*por ejemplo*, un excipiente o principio activo), un aparato para combinar el compuesto de esta invención con otro ingrediente y/o para administrar el compuesto de esta invención o una herramienta de diagnóstico.

5 Los compuestos usados de acuerdo con esta invención muestran una actividad excelente en el tratamiento de infecciones parasitarias y además son aceptables para el tratamiento de animales.

Ejemplos

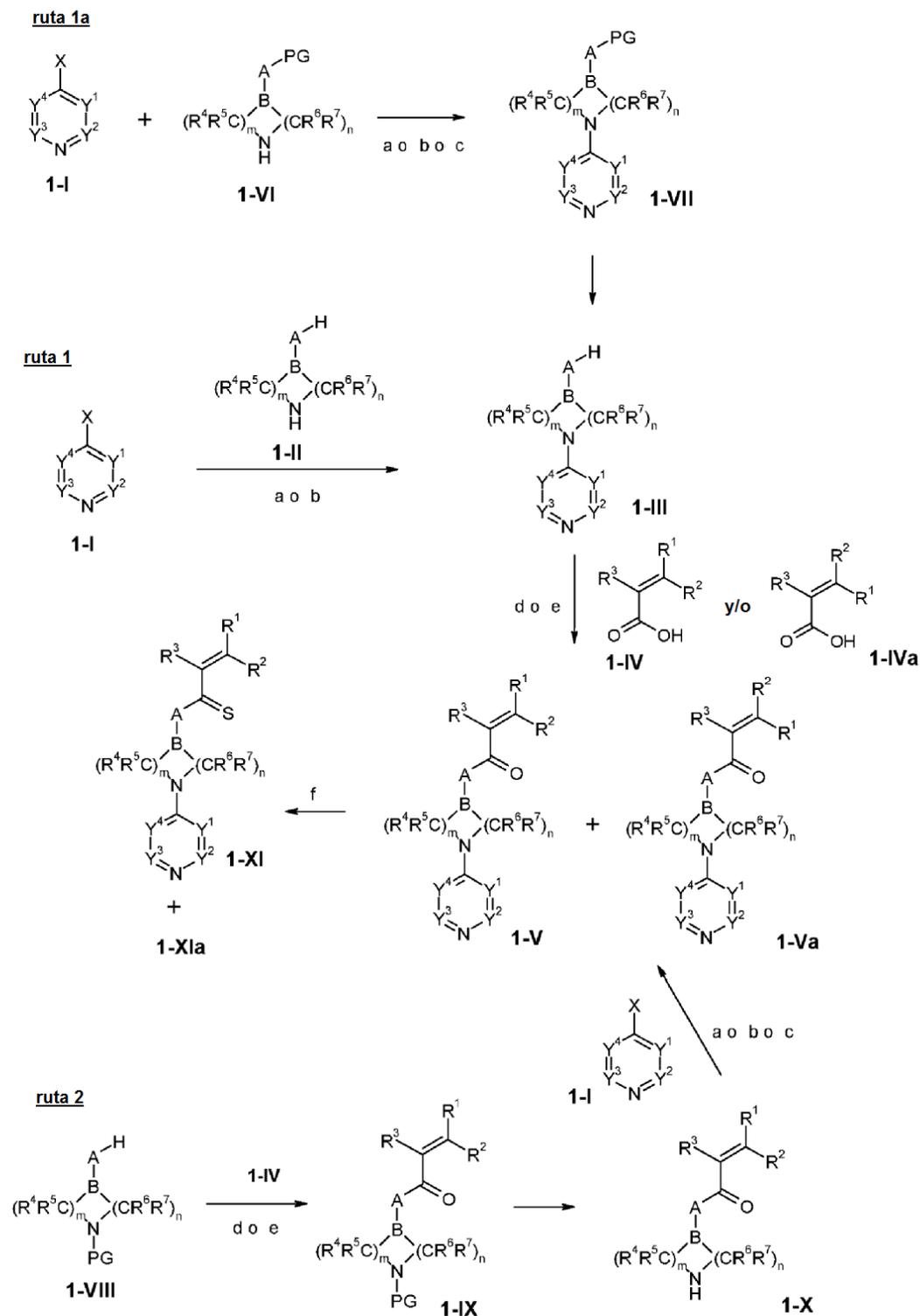
10 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la descripción de ninguna manera.

A: Descripción general de la síntesis de compuestos como se describe en esta memoria descriptiva

15 Los compuestos como se describen en esta memoria descriptiva pueden obtenerse mediante diversas rutas de síntesis. Un experto en la materia elegirá la ruta sintética para obtener un compuesto como se describe en esta memoria descriptiva dependiendo de la naturaleza de sus radicales como se define en la Fórmula (I). Esta se ilustra en los siguientes esquemas, que son meramente ilustrativos pero no limitan la descripción de ninguna manera.

20

Esquema 1:



5 Condiciones a modo de ejemplo: a: propilenglicolmonometiléter, 115 °C; b: piridina, reflujo; c: acetato de paladio, 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), carbonato de cesio, dioxano; d: cloruro de oxalilo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF) después DCM, trietilamina; e: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-Triazolo[4,5-b]piridinium-3-óxido (HATU), diisopropiletilamina, DMF, temperatura ambiente; f: reactivo de Lawesson, tetrahidrofurano (THF), 130 °C

Un compuesto de fórmula general **1-V** como se muestra en el esquema 1: en ruta 1 un compuesto heteroarilo **1-I** se hace reaccionar con una diamina cíclica **1-II** para dar **1-III**. **1-I** contiene un grupo saliente adecuado X, que preferentemente es un halógeno como cloro o bromo o un grupo nitro. La reacción con **1-II** tiene lugar en un disolvente inerte como DMF o dimetilacetamida, preferentemente en un disolvente derivado de un diol como etilenglicolmonometiléter o propilenglicolmonometiléter y preferentemente a temperatura elevadas. **1-II** se emplea preferentemente en exceso. Podría añadirse una base adicional. Como alternativa, la reacción se realiza en piridina como disolvente. La diamina puede protegerse con un grupo protector adecuado como en **1-VI** de la ruta 1a. Los grupos protectores (PG) adecuados para el nitrógeno en **1-VI** incluyen, pero no están limitados a, preferentemente carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbamato de bencilo (Cbz) y similares. Una diamina protegida **1-VI** puede hacerse reaccionar en las mismas condiciones que **1-II**, puede emplearse alternativamente, un catalizador 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 *tert*-butóxido sódico en un disolvente como un disolvente que contiene éter como éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente dioxano o un disolvente inerte como tolueno. El grupo protector en el intermedio **1-VII** puede retirarse por los métodos adecuados conocidos para una persona experta en la materia; si PG es un grupo Boc, por ejemplo, el grupo protector puede retirarse mediante un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para dar la amina **1-III**. Otros métodos adecuados para la protección y desprotección se describen en, por ejemplo, Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. **1-III** se acila con un derivado de ácido insaturado **1-IV** para dar el producto final **1-V**. **1-IV** puede estar acompañado por el **1-IVa** isomérico, de modo que una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** se usa en la etapa acilación. En este caso se forma una mezcla de **1-V** y **1-Va** que puede separarse por métodos conocidos por un experto en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **1-Va**. Por lo tanto, si en las siguientes descripciones y esquemas se menciona el ácido **1-IV**, lo mismo se aplica para el ácido isomérico **1-IVa**, ya sea en su forma pura o en forma de una mezcla de **1-IV** y **1-IVa**. Lo mismo se aplica a los productos de reacción derivados de la 1-IV: estos se pueden obtener en forma pura si se emplean los **1-IV** o **1-IVa** isoméricamente puros en la etapa de acilación, o se pueden obtener en forma de mezcla si una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** y pueden separarse por métodos conocidos por el experto en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía. Hay muchos métodos de acilación conocidos por una persona experta en la materia: **1-IV** puede convertirse a un cloruro ácido con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similar, que puede aislarse o usarse directamente para reaccionar con **1-III** en presencia de una base, como trietilamina o diisopropililamina para dar **1-V**. La base también podría soportarse con polímero para facilitar el tratamiento. La base podría usarse en exceso, el exceso podría retirarse usando un tratamiento acuoso o reactivos soportados con polímero como cloruro de ácido soportado con polímero. El ácido **1-IV** también puede hacerse reaccionar directamente con la amina **1-III** 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-(1 H-benzotriazol-1-il)-uronio (HBTU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC) o similares. Otros procedimientos de acoplamiento de amida adecuados se describen en Goodman, M.; Felix, A.; Moroder, L.; Toniolo, C. en el volumen E22a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 2002. En una ruta sintética alternativa (ruta 2) la diamina también puede usarse como **1-VIII** en el que se protege el otro nitrógeno. Puede hacerse el acoplamiento con **1-IV** como se describe durante **1-III** seguido de la desprotección como se describe para **1-VII** produciendo **1-X** que se hace reaccionar con **1-I** como se describe para la reacción de **1-I** con **1-VI**. **1-V** y **1-Va** pueden convertirse en sus análogos de tiocarbonilo **1-XI** y **1-XIa** por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson en calentamiento con microondas. Un compuesto de fórmula general **1-V** puede sustituirse en Y¹-Y⁴. Este sustituyente ya puede estar presente en el compuesto heteroarilo **1-I**. Una persona experta en la materia apreciará que puede introducirse en un compuesto **1-VII**, **1-III** o **1-V**. Por ejemplo, Y¹-Y⁴ en **1-I** podría sustituirse por un grupo saliente potencial 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, Y¹-Y⁴ en **1-III** podría sustituirse por un grupo saliente potencial 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, Y¹-Y⁴ en **1-VII** podrían sustituirse por un grupo saliente potencial 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** también podría sustituirse en Y¹-Y⁴ con un grupo que puede hacerse reaccionar con un grupo presente en la reacción precursora **1-VI** o **1-II** como, por ejemplo, el grupo amino en **1-II** o **1-VI**. En este caso, puede protegerse el grupo reaccionante en **1-I** con un grupo protector por métodos conocidos por una persona experta en la materia. Por ejemplo, **1-I** puede sustituirse con un grupo acilo. Este grupo acilo puede protegerse como, por ejemplo, un oxolano antes de la reacción con **1-II** o **1-VI** y desprotegerse con, por ejemplo, un ácido acuoso después de después de la reacción con **1-II** o **1-VII** como se describe en, por ejemplo, Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. Lo mismo se aplica para los siguientes esquemas de manera análoga. El compuesto heteroarílico **1-I** puede estar sustituido en el átomo de N con oxígeno, por lo tanto, siendo un heteroaril-N-óxido, por ejemplo un quinolin-N-óxido o un piridin-N-óxido. Los métodos para la síntesis de tales heteroaril-N-óxidos se describen en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Heteroarenes II, parte 1, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1991. Una persona experta en la materia apreciará que las transformaciones sintéticas descritas en el esquema 1 dan lugar en este caso a los heteroaril-N-óxidos correspondientes de compuestos de heteroarilo de fórmula general **1-V** y **1-Va**, por ejemplo.

Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y¹-Y⁴ es C, sustituido con R¹² y R¹⁵ = H, R¹³ = alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, y R¹⁴ = alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹

se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

5 Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituido con R^{12} y $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 , y $R^{14} =$ alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6, R^7, R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

10 Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituido con R^{12} y $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alquilcarbonilo C_1-C_6 o haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , $R^{14} =$ alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R^6, R^7, R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

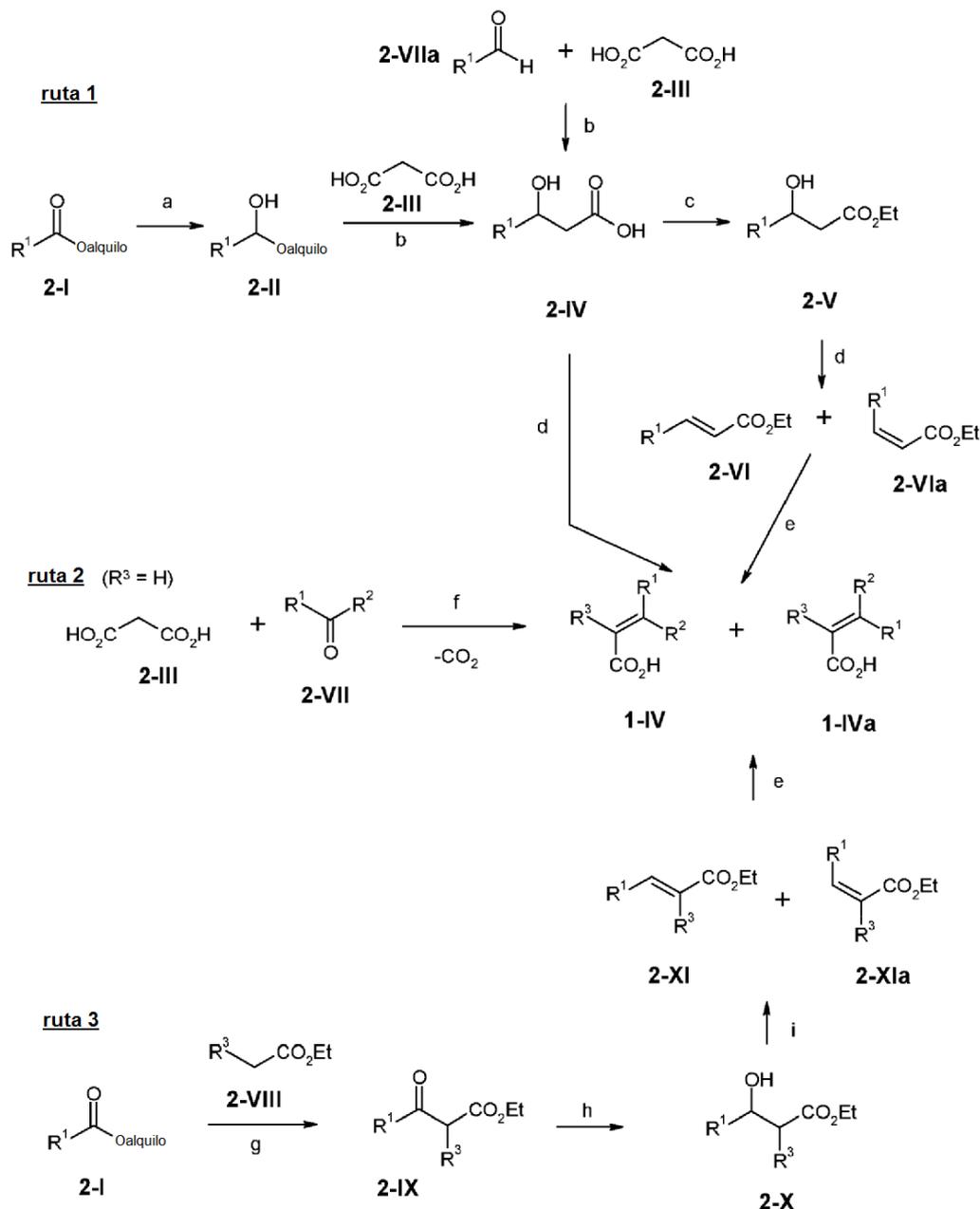
10 Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituido con R^{12} y $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alquilcarbonilo C_1-C_6 o haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , $R^{14} =$ alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6, R^7, R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

15 Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituidos con $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 , $R^{12} =$ alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , y R^{14} es como se define en la fórmula (I) anterior, B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R^6, R^7, R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

20 Los intermedios de fórmula **1-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituidos con $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 , $R^{12} =$ alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , y R^{14} es como se define en la fórmula (I) anterior, B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6, R^7, R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

25

Esquema 2:



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, reflujo; g: $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, THF; h: borohidruro sódico, tolueno; i: pentóxido de fósforo

Los ácidos insaturados usados para la acilación (**1-IV** en el esquema 1) pueden sintetizarse de diversas maneras, muchas de las cuales se describen en: J. Falbe en el volumen E5 de *Methods of Organic Chemistry (Houben-Villeil)*, Carboxylic acids, parte 1, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. La ruta preferida será elegida por una persona experta en la materia de acuerdo con la naturaleza de los radicales R^1 , R^2 y R^3 . Por ejemplo, en el esquema 2, si R^2 es H y R^1 es alquilo, elegirá preferentemente la ruta 2. Si R^2 es H y R^1 es alquilo sustituido con halógeno como F y/o Cl, preferentemente elegirá la ruta 1 o 3. De acuerdo con la ruta 2 en el esquema 2, el ácido malónico se condensa con un aldehído o cetona **2-VII** para producir directamente el ácido crotonico **1-IV**, que puede acompañarse por el **1-IVa** isomérico. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen el calentamiento de los reactivos en un disolvente, preferentemente piridina con la adición de piperidina. De acuerdo

10

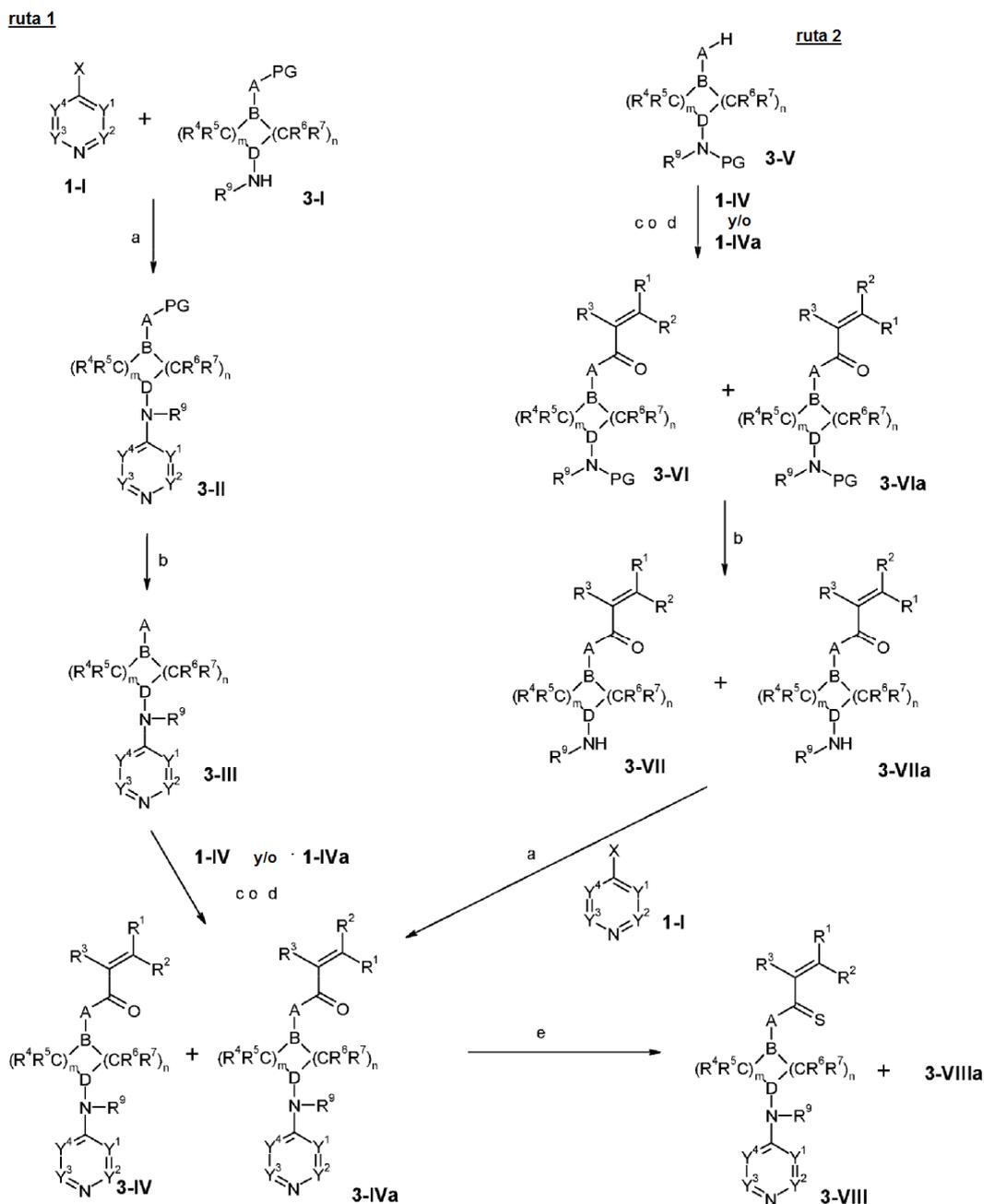
15

con la ruta 1, se reduce un éster al hemiacetal **2-II**, que se condensa con ácido malónico de manera análoga a la ruta 1. Como alternativa, el aldehído **2-VIIa** puede condensarse con ácido malónico para dar el hidroxí ácido **2-IV**. El hidroxí ácido **2-IV** podría aislarse o usarse directamente en una etapa de deshidratación para producir **1-IV**. Preferentemente, el hidroxí ácido se esterificará a **2-V** que se deshidrata a **2-VI** e hidroliza al ácido **1-IV**. Los métodos para la deshidratación de **2-IV** y **2-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 hidroxí ácido o un hidroxí éster como **2-IV** o **2-V** con P_2O_5 a temperaturas elevadas preferentemente o el tratamiento con dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina. De acuerdo con la ruta 3, un éster **2-I** se condensa con un éster CH-acídico **2-VIII** para dar un éster beta-ceto **2-IX** que se reduce al hidroxí éster **2-X**. Los métodos para la condensación de un éster con otro éster CH-acídico se conocen por una persona experta en la materia, así como los métodos para la reducción de un grupo ceto a un grupo hidroxí y se describen en, por ejemplo, M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; T. Kitazume; J. Fluorine Chemistry 42 (1989), 17-29. **2-X** después se convierte en el ácido crotónico **1-IV** de manera análoga al descrito anteriormente para **2-V**. En todas las rutas descritas, **1-IV** podría acompañarse por el **1-IVa** isomérico. Dependiendo de la naturaleza de los radicales R^1 y R^2 , los isómeros **1-IV** y **1-IVa** pueden formarse en proporciones variables. Por ejemplo si R^2 es H, se formado predominantemente el isómero E **1-IV**. Los **1-IV** y **1-IVa** isoméricos, pueden separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía y pueden usarse como isómeros puros en reacciones posteriores. O **1-IV** y **1-IVa** pueden usarse como una mezcla en reacciones posteriores y los productos isoméricos resultantes pueden separarse en una etapa posterior. También pueden obtenerse ácidos insaturados con R^1 = alquilo sustituido con alquilamino o dialquilamino y R^2 = H y R^3 = H como se describe en, por ejemplo, WO2006/127203 o US2003/50222, respectivamente. También pueden obtenerse ácidos insaturados con R^1 = SF_5 y R^2 = H y R^3 = H como se describe en, por ejemplo, V. K. Brel, Synthesis 2006, 339-343. También pueden obtenerse ácidos insaturados R^1 = alquiltio y alquilsulfonilo y R^2 = H y R^3 = H como se describe en, por ejemplo, J. T. Moon, Bioorg. Med. Chem. Letters 20 (2010) 52-55. Muchos ácidos insaturados **1-IV** usados como materiales de partida también están disponibles en el mercado por un gran número de vendedores como se enumeran en, por ejemplo, the Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

Intermedios de acuerdo con la fórmula **1-IV** en la que R^1 es CF_2CF_2H , R^2 es H y R^3 es H e intermedios de acuerdo con la fórmula **1-IV** en la que R^1 es CF_2CH_3 , R^2 es H y R^3 es H son nuevos y también son objeto de esta invención.

30

Esquema 3:



Condiciones a modo de ejemplo: a: Pd(OAc)₂, BINAP, CsCO₃, dioxano; b: HCl, dioxano; c: (COCl)₂, DCM, DMF después DCM, trietilamina; d: HATU, N-etildisopropilamina (EDIPA), DMF, temperatura ambiente; e: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

Los compuestos de fórmula general **3-IV** pueden sintetizarse como se muestra en el esquema 3: se hace reaccionar un compuesto diamino monoprotectado **3-I** con un compuesto heteroarílico **1-I** que contiene un grupo saliente adecuado X como se describe en el esquema 1. Los grupos protectores adecuados son los que ya se han descrito en el esquema 1. Las posibles condiciones de reacción incluyen las etapas a, b, o c de la ruta 1a del esquema 1, preferentemente se emplea catálisis de Pd usando, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando que contiene fósforo como BINAP, una base como carbonato de cesio o *tert*-butóxido sódico en un disolvente que contiene éter dietílico, dioxano o tetrahydrofurano, preferentemente dioxano. El grupo protector se retira y **3-III** se acila con **1-IV** como ya se ha descrito en el esquema 1. **1-IV** puede estar acompañado por el **1-IVa** isomérico, de modo que una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** se usa en la etapa acilación. En este caso se forma una mezcla de **3-IV** y

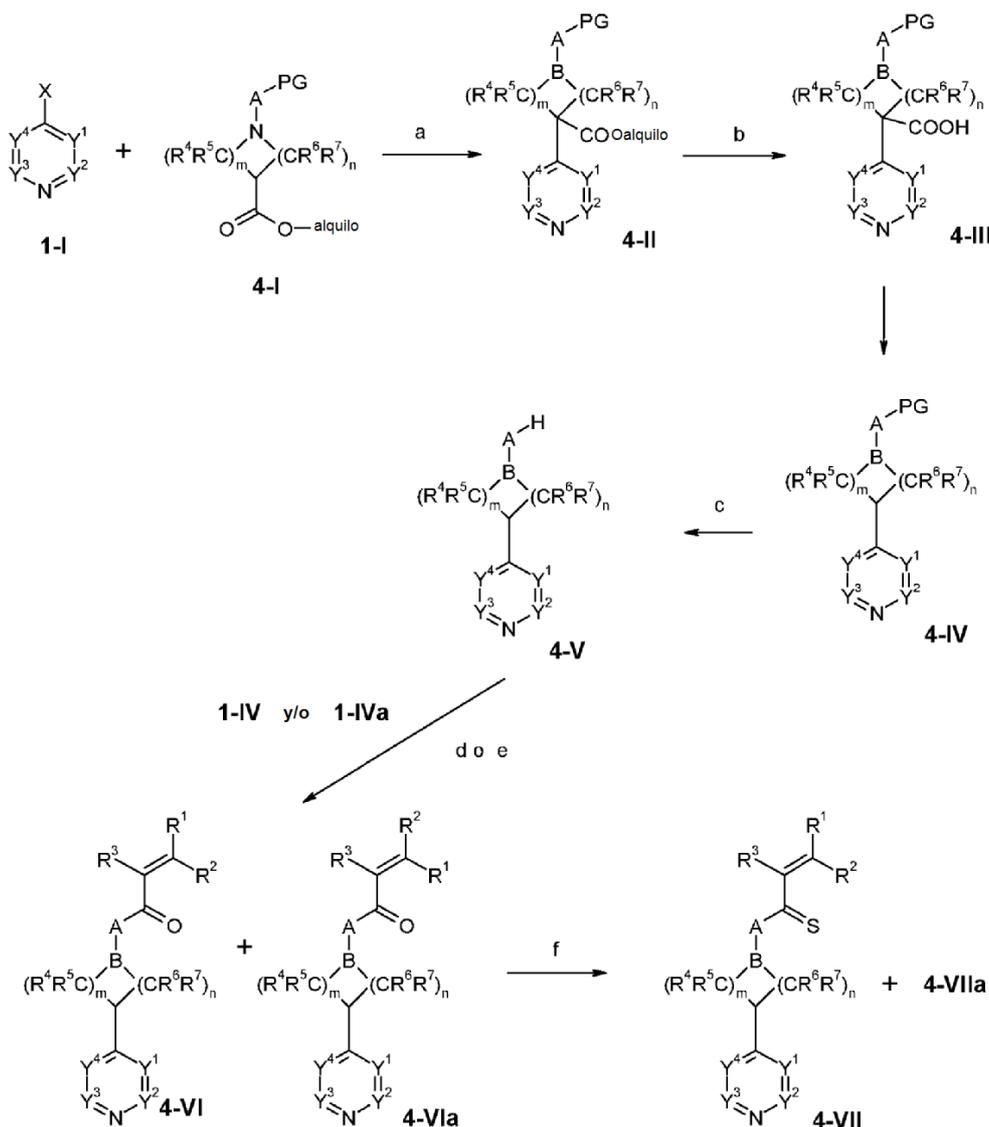
3-IVa que puede separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, por ejemplo, por cromatografía. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **3-IVa**. La secuencia podría alterarse como se muestra en la ruta 2: la diamina monoprottegida **3-V** se acila primero, la desprotección como se ha descrito anteriormente y el acoplamiento con **1-I** seguido para dar **3-IV**. También en el presente documento, **1-IV** puede acompañarse por el **1-IVa** isomérico, de modo que una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** se usa en la etapa acilación. En este caso se forma una mezcla de **3-VI** y **3-VIa** después de la acilación que puede separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía o separación después de la desprotección a **3-VII** y **3-VIIa** o después de la reacción al producto final **3-IV** y **3-IVa**. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **3-VIa**. El compuesto heteroarilo **1-I** puede sustituirse en Y^1-Y^4 con un grupo que podría reaccionar con una amina como la **3-I**, **3-VII** o **3-VIIa**. En este caso, el grupo que reacciona puede estar protegido por un grupo protector por métodos conocidos por una persona experta en la materia. Por ejemplo, **1-I** puede sustituirse con un grupo acilo. Este grupo acilo puede protegerse como, por ejemplo, un oxolano antes de la reacción con **3-I**, **3-VII** o **3-VIIa** y desprotegerse con, por ejemplo, un ácido acuoso después de la reacción con **3-I**, **3-VII** o **3-VIIa** como se describe en, por ejemplo, Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. **3-IV** y **3-IVa** pueden convertirse en sus análogos de tiocarbonilo **3-VIII** y **3-VIIIa** por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson en calentamiento con microondas.

Los intermedios de fórmula **3-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituidos con R^{13} = alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 , R^{14} = alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , y R^{12} y R^{15} como se definen en la fórmula (I) anterior, R^9 es H o alquilo C_1-C_6 , B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

Los intermedios de fórmula **3-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituidos con R^{12} = alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , R^{13} = alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 , y R^{14} y R^{15} como se definen en la fórmula (I) anterior, R^9 es H o alquilo C_1-C_6 , B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

Los intermedios de fórmula **3-III** en la que Y^1-Y^4 es C, sustituidos con R^{13} = alquilcarbonilo C_1-C_6 , y R^{12} , R^{14} y R^{15} como se definen en la fórmula (I) anterior, R^9 es H o alquilo C_1-C_6 , B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

Esquema 4:



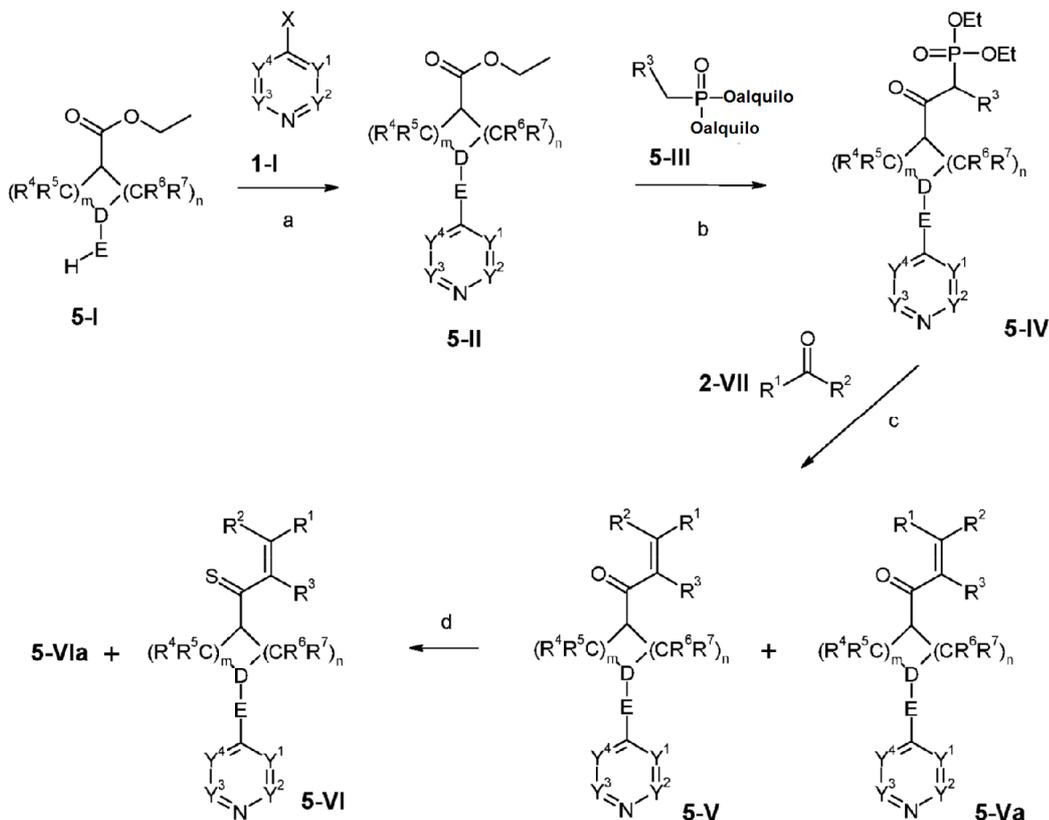
5 Condiciones a modo de ejemplo: a: $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_2)_2$, THF, 0 °C; b: KOH, DMSO, H_2O , 100 °C; c: HCl 6 N, H_2O 100 °C; d: $(\text{COCl})_2$, DCM, DMF después DCM, trietilamina; e: HATU, EDIPA, DMF, temperatura ambiente; f: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

Puede sintetizarse un compuesto de fórmula general **4-VI** como se muestra en el esquema 4: se desprotona un éster carboxílico cíclico **4-I** que contiene una función amino protegida con una base fuerte adecuada tal como hexametildisilazida de litio o N''-(1,1-dimetiletil)-N,N',N''-tris(dimetilamino)fosforanilideno]-fosformidido(fosfaceno P₄-base) en un disolvente tal como THF a una temperatura comprendida entre -78 °C y 0 °C y se hace reaccionar con un compuesto heteroarilo **1-I** que contiene un grupo saliente adecuado X como se describe en el esquema 1. se describen condiciones de reacción similares en, por ejemplo, US2006/0281772. El grupo éster en **4-II** se hidroliza en condiciones conocidas por los expertos en la materia y los **4-III** descarboxilatos de ácido carboxílico libre intermedios a **4-IV** que se produce en las condiciones de reacción b o que se induce por temperaturas elevadas. El grupo protector en **4-IV** se retira como se describe en el esquema 1 y se acila **4-V** con el ácido insaturado **1-IV** como se describe en el esquema 1 para dar el producto final **4-VI**. **1-IV** en la etapa de acilación puede acompañarse por el **1-IVa** isomérico, de modo que una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** se usa en la etapa acilación. En este caso se forma una mezcla de **4-VI** y **4-VIa** que puede separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, por ejemplo, por cromatografía. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **4-VIa**. **4-VI** y **4-VIa** pueden convertirse en sus análogos de tiocarbonylo **4-VII** y **4-VIIa** por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson en calentamiento con microondas.

Los intermedios de fórmula **4-V** en la que Y^1 - Y^4 es C, sustituido con R^{12} y $R^{15} = H$, $R^{13} =$ alcoxi C_1 - C_6 o haloalcoxi C_1 - C_6 , y $R^{14} =$ alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6 , B es N, A es N o un enlace, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se definen como en la fórmula (I) anterior, son nuevos y son objeto de esta invención.

5

Esquema 5:

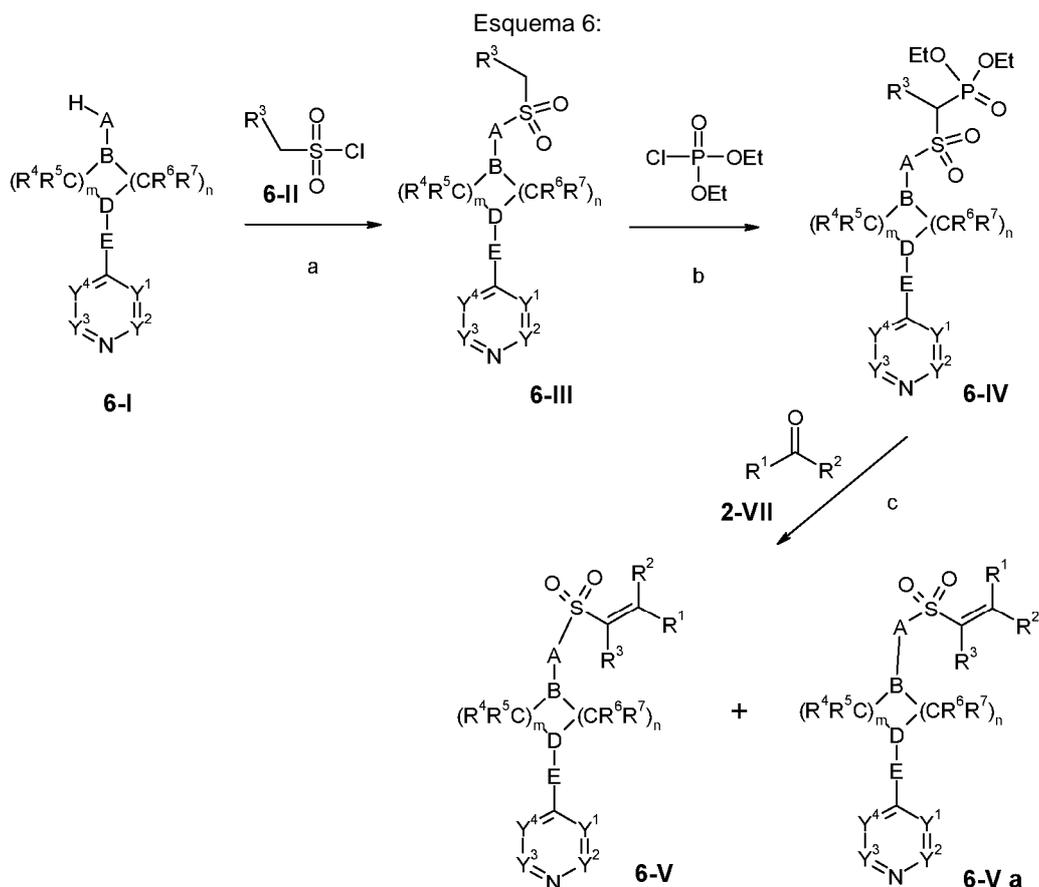


Condiciones a modo de ejemplo: a: propilenglicolmonometiléter, 150 °C; b: n-butillitio, THF, -78 °C; c: LiCl, acetonitrilo, N-etil-diisopropilamina; d: reactivo de Lawesson, THF, 130 °C

10

Puede sintetizarse un compuesto de fórmula general **5-V** como se muestra en el esquema 5: se hace reaccionar un éster carboxílico cíclico **5-I** que contiene una función amino con un compuesto heteroarilo **1-I** que contiene un grupo saliente adecuado como ya se ha descrito en el esquema 1 para dar **5-II**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente como propilenglicolmonometiléter a temperaturas elevadas como a 150 °C. Se hace reaccionar **5-II** con un fosfonato de dialquilo en presencia de una base como diisopropilamida de litio en un disolvente, tal como THF a una temperatura como -78 °C. Reacciones similares se describen en, por ejemplo, US4024179. El cetofosfonato **5-IV** puede hacerse reaccionar con el compuesto carbonilo **2-VII** en una reacción Wittig-Horner en condiciones, tales como, por ejemplo, se describen en S. V. Ley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1., 1997, 3299-3313 usando una base como diisopropiletilamina en presencia de cloruro de litio en un disolvente como acetonitrilo. Dependiendo de la naturaleza de los radicales R^1 y R^2 , los productos finales isoméricos **5-V** y **5-Va** pueden formarse en diferentes proporciones. Por ejemplo, si R^2 es H y R^3 es H, después se forma predominantemente, el isómero E **5-VI**. Si se forma una mezcla de **5-V** y **5-Va**, esta puede separarse por métodos conocidos para una persona experta en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía. **5-V** y **5-Va** pueden convertirse en sus análogos de tiocarbonylo **5-VI** y **5-VIa** por tratamiento con, *por ejemplo*, reactivo de Lawesson en calentamiento con microondas.

25

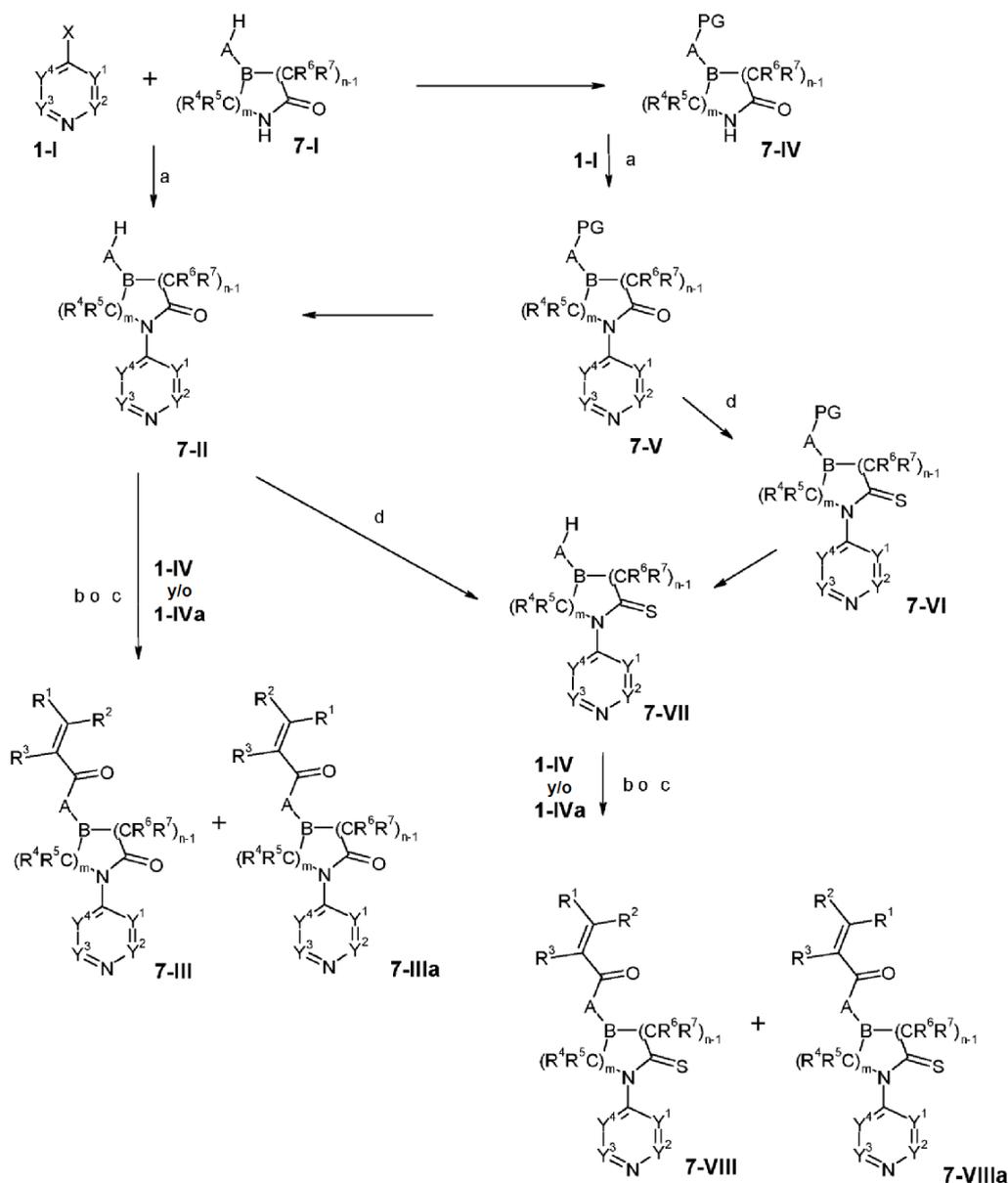


5 Condiciones a modo de ejemplo: a: diclorometano, trietilamina, 0 °C; b: LiN(Si(CH₃)₃)₂, THF, -78 °C; c: LiBr, DBU, THF, -10 °C a temperatura ambiente

Un compuesto de fórmula general **6-V** como se muestra en el esquema 6: Se hace reaccionar un compuesto **6-I** que
 10 contiene un grupo NH con un cloruro de ácido alquilsulfónico **6-II** en presencia de una base adecuada, como trietilamina en un disolvente como diclorometano. Puede sintetizarse **6-I**, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas 1, 3 o 4. La sulfonamida **6-III** se desprotona con una base fuerte como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio o n-butillitio a baja temperatura, como -78 °C y se hace reaccionar con dietilclorofosfato para dar **6-IV**. Después, se hace reaccionar **6-IV** con un compuesto carbonilo **2-VII** para dar el producto final **6-V**. La última etapa se realiza en presencia de bromuro de litio y una base fuerte como 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Se describen reacciones similares en, por ejemplo, Z. Wróbel, Tetrahedron 57 (2001), 7899-7907. Dependiendo de la
 15 naturaleza de radicales R¹, R² y R³, pueden formarse los productos finales isoméricos **6-V** y **6-Va** en diferentes proporciones. Por ejemplo, si R² es H y R³ es H, después se forma predominantemente, el isómero E **6-V**. Si se forma una mezcla de **6-V** y **6-Va**, esta puede separarse por métodos conocidos para una persona experta en la materia, por ejemplo, por cromatografía.

20

Esquema 7:



Condiciones a modo de ejemplo: a: CuI, K₃PO₄, trans-1,2-di(metilamino)ciclohexano, dioxano, 110 °C; b: (COCl)₂, DCM, DMF después DCM, trietilamina, temperatura ambiente; c: HATU, EDIPA, DMF, temperatura ambiente; d: reactivo de Lawesson

Un compuesto de fórmula general **7-III** como se muestra en el esquema 7: un compuesto heteroarilo **1-I** se hace reaccionar con un amino-amida **7-I** en presencia de un sistema catalítico adecuado compuesto de, por ejemplo, yoduro de cobre (I), un ligando trans-1,2-di(metilamino)ciclohexano en un disolvente como dioxano, preferentemente a temperaturas elevadas para dar la heteroarilamida **7-II**. Se describen otros sistemas catalíticos en, por ejemplo, A. Klapars, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002), 7421-7428. Después, se acila **7-II** para dar el producto final **7-III** en las condiciones que se han descrito en el esquema 1. **1-IV** en la etapa de acilación puede acompañarse por el **1-IVa** isomérico, de modo que una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** se usa en la etapa de acilación. En este caso, se forma una mezcla de **7-III** y **7-IIIa** que puede separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **7-IIIa**. El radical A podría protegerse por un grupo protector adecuado como en **7-IV** por métodos conocidos por una persona experta en la materia, *por ejemplo*, como se describe en el esquema 1. Después del acoplamiento del **7-IV** al compuesto heteroarilo **1-I** como se describe para **7-I** para dar **7-V**, el grupo protector se retira por métodos conocidos para los

expertos en la materia, por ejemplo como se describe en el esquema 1, para dar **7-II** que se acila como se ha descrito anteriormente. El grupo oxo en **7-V** puede transformarse en un grupo tioxo en **7-VI**. Existen diversos métodos conocidos por una persona experta en la materia para esta reacción, algunos de los cuales se describen en, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry, 6ª edición 2007, Wiley, páginas 1277-1280. Después se desprotona **7-VI** para dar **7-VII** de manera análoga a la desprotección de **7-V**. Como alternativa, el grupo oxo en **7-II** puede transformarse en un grupo tioxo para dar **7-VII**. Después, se acila **7-VII** para dar el producto final **7-VIII** en las condiciones que se han descrito en el esquema 1. **1-IV** en la etapa de acilación puede acompañarse por el **1-IVa** isomérico, de manera que se puede usar una mezcla de **1-IV** y **1-IVa** en la etapa de acilación. En este caso, se forma una mezcla de **7-VIII** y **7-VIIIa** que puede separarse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, *por ejemplo*, por cromatografía. O **1-IVa** puede usarse en una forma pura en la etapa de acilación para dar **7-VIIIa**.

los compuestos heteroarilo **1-I** usados como materiales de partida pueden sintetizarse por 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-VVeil), 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 E7b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), 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-Weil), Hetarenes IV, parte 2a, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1998; se describen derivados de quinazolina en E. Schaumann (editor), en el volumen E9b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Hetarenes IV, parte 2b,, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1997; piridazinas y cinnolinas en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E9a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Hetarenes IV, parte I,, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1997; piridopiridinas en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 63, The Naphthyridinas, D. J. Brown, P. Wipf, E. C. Tailor (Eds), John Wiley & Sons, Nueva York, 2007; se describen tienopiridinas, furopiridinas, tienopirimidinas, furopirimidinas, pirrolopiridinas, pirazolopirimidinas, pirazolopiridinas, piridopiridinas y triazolopirimidinas en, por ejemplo, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Editores), volumen 7 de Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science Ltd., Oxford - Nueva York, 1996. La síntesis de las furopiridinas también se describe 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, 92-96, (2009). Se describen 2,3-dihidro-1,4-dioxinopiridinas en, por ejemplo, B. Joseph, A. Benarab, G. Guillaument, Heterocycles 38, (1994), 1355-1360. Muchos compuestos heteroarilo **1-I** usados como materiales de partida también están disponibles en el mercado por un gran número de vendedores, como se enumera en, por ejemplo, the Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

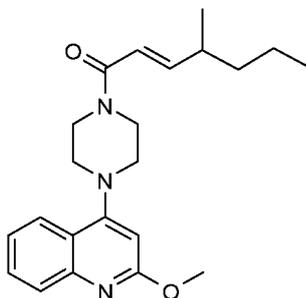
Las diaminas cíclicas **1-II**, **1-VI**, **1-VIII**, **3-I**, **3-V** y las aminas **4-I**, **5-I** y **7-I** usadas como materiales de partida están disponibles en el mercado por un gran número de vendedores así como ésteres carboxílicos **2-I** y **2-VIII**, aldehídos **2-VIIa** y compuestos carbonilo **2-VII** como se enumeran en, por ejemplo, the Symyx Available Chemicals Directory (ACD). Además, pueden obtenerse ésteres carboxílicos por una persona experta en la materia y se describen en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E5 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Carboxylic acids and Derivatives, parte I,, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. De forma análoga, pueden obtenerse aldehídos por los métodos descritos en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E3 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Aldehidos, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1983 y cetonas como se describen en, por ejemplo, volumen VII, parte 2 a-c de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Ketones I-III, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1973-1977. Los fosfonatos de alquilo **5-III** están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por métodos conocidos por una persona experta en la materia, descritos en, por ejemplo, en M. Regitz (editor), en el volumen E2 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Organic Phosphorus Compounds II, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1982. Los cloruros de ácidos alquil sulfónicos **6-II** están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por métodos conocidos por una persona experta en la materia descritos en, por ejemplo, en D. Klamann (editor), en el volumen E11, parte 2 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weil), Organic Sulfur Compounds II, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1987.

B. Ejemplos de síntesis

Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los compuestos se nombraron usando el programa informático Symyx®draw versión 3.1.Net (Symyx Technologies, Inc.).

Los métodos descritos en los ejemplos pueden ser fácilmente adaptados por una persona experta en la materia para fabricar otros compuestos como se describen en esta memoria descriptiva y sus intermedios. Por ejemplo, una persona experta en la materia técnica podría reemplazar en los ejemplos los compuestos de partida ejemplificados por otros compuestos de las fórmulas **1-I**, **1-II**, **1-VI**, **2-I**, **2-VII**, **2-VIIa**, **2-VIII**, **3-I**, **3-V**, **4-I**, **5-I**, **5-III**, **6-I**, **6-II**, **7-I** (*por ejemplo*, compuestos disponibles en el mercado), realizan adaptaciones rutinarias de las condiciones de reacción, si las hay, y sus usos para la síntesis de otros compuestos de acuerdo con esta invención.

Ejemplo 1: Síntesis de (*E*)-1-[4-(2-metoxi-4-quinolil)piperazin-1-il]-4-metil-hept-2-en-1-ona (Tabla A-265)



5 **Etapa A:** 4-Cloro-6-metoxiquinolina

Se disolvió 2,4-dicloroquinolina (2,5 g, 12,6 mmol) en tolueno anhidro (20 ml), Se añadió una suspensión de metóxido sódico (2,5 g, 46,3 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó una vez con tolueno (50 ml), los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida a sequedad para producir 2,1 g (10,8 mmol, 86 %) de un sólido de color rojo. EM (ES) $m/z = 193,1 [M+H]^+$.

Etapa B: 2-Metoxi-4-piperazin-1-il-quinolina

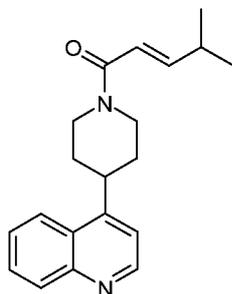
15 Una mezcla de 4-cloro-6-metoxiquinolina (0,97 g, 5 mmol), piperazina (4,3 g, 50 mmol) y ácido acético glacial (0,3 ml) se calentó a reflujo con agitación en dipropilenglicolmonometiléter durante 48 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo y metanol con la adición de NH_3 al 0,1 % para producir 0,85 g de un sólido de color pardo (3,3 mmol, 66 %). EM (ES) $m/z = 243,8 [M+H]^+$.

20 **Etapa C:** Ácido (*E*)-4-metilhept-2-enoico

Se suspendieron ácido malónico (44 g, 0,42 mol), 2-metilpentan-1-al (14 g, 0,14 mol) y piperidina (1,7 ml) en 85 ml de piridina y se calentó a reflujo. Se observó formación de gas que cesó después de dos horas. El calentamiento se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se vertió en ácido clorhídrico 2 M (200 ml) después de que se obtuvieron dos fases que se separaron en un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano (60 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice preempaquetada, gradiente de pentano / acetato de etilo). se obtuvieron 9,3 g (0,065 mol, rendimiento del 47 %) de ácido (*E*)-4-metil-hept-2-enoico en forma de un sólido. RMN (1H , $CDCl_3$, 300 MHz): 11,86 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,06 (d, 3H), 0,89 (m, 3H).

Etapa D: (*E*)-1-[4-(2-Metoxi-4-quinolil)piperazin-1-il]-4-metil-hept-2-en-1-ona

35 Se disolvió ácido (*E*)-4-metil-hept-2-enoico (21,3 mg, 0,15 mmol) en DMF (350 μ l), se añadió diisopropiletilamina (26 μ l, 0,15 mmol) seguido de HATU (57 mg, 0,15 mmol disuelto en 0,25 ml de DMF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió 2-metoxi-4-piperazin-1-il-quinolina (36,4 mg, 0,15 mmol, disuelta en 1 ml de DMF) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, agua, se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 21,1 mg (0,06 mmol, 39,8 %) de un sólido.

Ejemplo 2: Síntesis de (*E*)-4-metil-1-[4-(4-quinolil)-1-piperidil]pent-2-en-1-ona (C-40)

- 5 **Etapa A:** 04-etil 4-(4-quinolil)piperidin-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo Se disolvieron 4-cloroquinolina (163 mg, 1 mmol) y 04-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de O1-*terc*-butilo (283 mg, 1,1 mmol) en argón en 0,5 ml de THF anhidro y se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota fosfacenobase P4-*t*Bu (2 M en THF) (0,5 ml, 1,5 mmol) con agitación. La agitación se continuó durante dos horas, la temperatura se elevó a -20 °C y después a temperatura ambiente durante una noche. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró y el
- 10 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 200 mg. (0,52 mmol, 52 %) EM (APCI): $m/z = 384,9 [M+1]^+$.

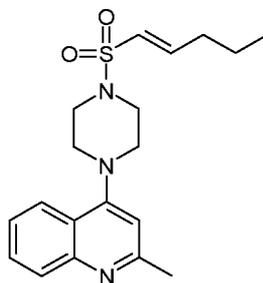
Etapa B: 4-(4-Piperidil)quinolina

- 15 Se disolvió O1-*terc*-Butil 04-etil 4-(4-quinolil)piperidin-1,4-dicarboxilato de etilo (200 mg, 0,52 mmol) en una solución de hidróxido potásico (2,4 g) en metanol (10 ml). La mezcla se calentó brevemente a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron ácido clorhídrico (6 M, 10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se basificó con KOH al 20 % y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se evaporó a presión
- 20 reducida. se obtuvieron 113 mg de un aceite viscoso de color amarillo y se usaron directamente en la siguiente etapa. EM (APCI): $m/z = 212,9 [M+1]^+$.

Etapa C: (*E*)-4-Metil-1-[4-(4-quinolil)-1-piperidil]pent-2-en-1-ona

- 25 Se disolvió 4-(4-piperidil)quinolina (0,1 mmol, 21 mg) en diclorometano (1 ml). Se añadió trietilamina (1 ml de una solución 0,12 M en diclorometano), la solución se agitó durante 30 segundos y se añadió cloruro de (*E*)-4-metilpent-2-enoilo (1 ml de una solución 0,12 M en diclorometano). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. se obtuvieron 5,1 mg (0,017 mmol, 17 %).

- 30 **Ejemplo 3:** Síntesis de 2-metil-4-[4-[(*E*)-pent-1-enil]sulfonilpiperazin-1-il]quinolina (A-669)

**Etapa A:** 4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 Se mezcló 4-cloro-2-metilquinolina (5 g, 28 mmol) con 1-metoxi-2-propanol, se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,74 g, 30,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas, después de lo cual el producto comenzó a precipitar. La mezcla se concentró a presión reducida y se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a 50 °C. Se obtuvieron 4,382 g de
- 40 un sólido (13,38 mmol, 48 %). EM (APCI): $m/z = 327,9 [M+1]^+$.

Etapa B: 2-Metil-4-piperazin-1-il-quinolina

A 4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,382 g, 13,38 mmol) se le añadieron 40 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y se añadió NaOH 3 M hasta que la fase acuosa permaneció básica. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico, agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 2,1 g de un sólido (9,25 mmol, 69 %). EM (APCI): $m/z = 227,8 [M+1]^+$.

Etapa C: 2-Metil-4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)quinolina

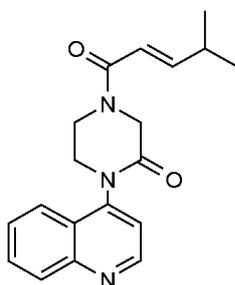
Se disolvió 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina (227,3 mg, 1 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml), se añadió trietilamina (209 μ l, 1,5 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (85 μ l, 1,1 mmol) que se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico. La solución lavada se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 265 mg de una espuma de color blanco (0,87 mmol, 87 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa D: 4-[4-(Dietoxifosforilmetilsulfonil)piperazin-1-il]-2-metil-quinolina

Se colocó 2-metil-4-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)quinolina (70 mg, 0,23 mmol) en un tubo de Schlenk en una atmósfera de argón. Se añadió THF anhidro (1,5 ml) y la solución se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (50,6 mmol, 50,6 μ l de una solución 1 M en THF anhidro) y la mezcla se agitó durante una hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota dietilclorofosfato (33,3 μ l, 0,23 mmol) y la agitación se continuó durante una hora. Se añadieron ácido acético (100 μ l) y agua (1,5 ml), la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 99 mg de un residuo oleoso (0,22 mmol, 98 %). EM (APCI) $m/z = 441,7 [M+1]^+$.

Etapa E: 2-Metil-4-[4-[(*E*)-pent-1-enil]sulfonilpiperazin-1-il]quinolina

Se disolvió 4-[4-(dietoxifosforilmetilsulfonil)piperazin-1-il]-2-metil-quinolina (47 mg, 0,106 mmol) en THF anhidro (1 ml), se añadieron con agitación bromuro de litio (11,1 mg, 0,128 mmol) y propionaldehído (9,2 μ l, 0,128 mmol) y la mezcla se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió DBU (15,2 μ l, 0,102 mmol) y la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (2 x), agua y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó con HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoniaco al 0,1 % y acetonitrilo). Se obtuvieron 5 mg de un sólido (0,014 mmol, 14 %).

Ejemplo 4: Síntesis de 4-[(*E*)-4-metilpent-2-enil]-1-(4-quinolil)piperazin-2-ona (D-53)**Etapa A:** 1-(4-Quinolil)piperazin-2-ona

Se colocaron CuI (80 mg, 0,42 mmol) y K_3PO_4 (1,7 g, 8 mmol) en un vial de 5 ml de fondo en V y se secaron durante una noche a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadieron 4-bromoquinolina (416 mg, 2 mmol), piperazinona (200 mg, 2 mmol) en argón seguido de dioxano anhidro (3,4 ml), después de lo cual el vial se calentó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 7 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con cantidades copiosas de diclorometano y acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por filtración sobre un lecho de sílice (diclorometano seguido de diclorometano / metanol 9:1). El producto en bruto se disolvió en ácido clorhídrico 1 M, se lavó con diclorometano (2 x), la fase acuosa se basificó con NaOH 4 M y se extrajo con diclorometano (7x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 170 mg de un residuo

sólido (0,75 mmol, 37%). EM (APCI): $m/z = 227,7 [M+1]^+$.

Etapa B: Cloruro (*E*)-4-metilpent-2-enoilo

5 Se disolvió ácido (*E*)-4-metilpent-2-enoico (5 g, 45 mmol) en argón en diclorometano anhidro (150 ml). Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (6,74 g, 53 mmol) con agitación seguido de la adición gota a gota de dimetilformamida (100 μ l) que dio como resultado la formación de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se destiló a 3,2 KPa (32 mbar) de presión y 65 °C. Se obtuvieron 3,9 g de un líquido transparente (29 mmol, 66 %).

10

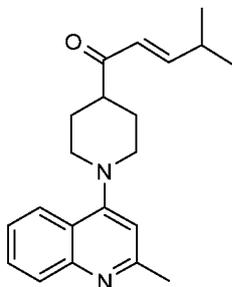
Etapa C: 4-[(*E*)-4-Metilpent-2-enoil]-1-(4-quinolil)piperazin-2-ona

Se disolvió 1-(4-quinolil)piperazin-2-ona (23 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió trietilamina (21 μ l, 0,15 mmol) seguido de una solución de cloruro de (*E*)-4-metilpent-2-enoilo en 0,5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó brevemente, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (2 x), agua y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoniaco al 0,1 % y acetonitrilo). Se obtuvieron 14,4 mg de un residuo sólido (0,044 mmol, 44%).

15

Ejemplo 5: Síntesis de (*E*)-4-metil-1-[1-(2-metil-4-quinolil)-4-piperidil]pent-2-en-1-ona (C-45)

20



Etapa A: 1-(2-metil-4-quinolil)piperidin-4-carboxilato de etilo

25 +Se mezclaron 4-cloroquinaldina (0,888 g, 5 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (1,18 g, 7,5 mmol) junto con dipropilenglicolmonometiléter (5 ml) y se agitaron a 150 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice preempacutada, gradiente de diclorometano / acetato de etilo) para dar 2,43 g de un aceite de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa. EM (APCI): $m/z = 298,9 [M+1]^+$.

30

Etapa B: 2-Dietoxifosforil-1-[1-(2-metil-4-quinolil)-4-piperidil]etanona

Se disolvió 1-(etoxi(metil)fosforil)oxietano (2,43 g, producto de la etapa A) se disolvió en argón en THF anhidro (20 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota *n*-butilitio (2 M en ciclohexano, 8,5 ml, 17 mmol) a una velocidad tal, que la temperatura permaneció por debajo de -65 °C. La agitación se continuó durante 30 minutos y se añadió gota a gota 1-(2-metil-4-quinolil)piperidin-4-carboxilato de etilo a partir de la etapa A (2,3 g, 7,7 mmol), disuelta en THF (2,5 ml) a una velocidad tal, que la temperatura permaneció por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche, se neutralizó con ácido acético y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 3,94 g de un aceite de color pardo se obtuvieron y se usaron directamente en la siguiente etapa EM (APCI): $m/z = 404,8 [M+1]^+$.

35

40

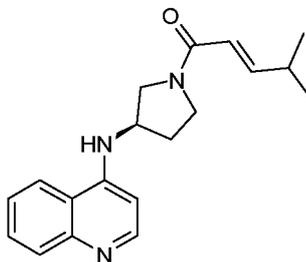
Etapa C: Se colocó litio cloruro de (*E*)-4-metil-1-[1-(2-metil-4-quinolil)-4-piperidil]pent-2-en-1-ona (4,2 mg, 0,1 mmol) que se había secado anteriormente al vacío a 125 °C en acetonitrilo anhidro (4 ml), la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota con agitación dietoxifosforil-1-[1-(2-metil-4-quinolil)-4-piperidil]etanona a partir de la etapa B (40 mg, 0,1 mmol) disuelta en 1 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente, la agitación se continuó durante 10 minutos y se añadieron diisopropiletilamina (10,1 mg, 0,1 mmol) e isobutiraldehído (7,2 mg, 0,1 mmol). La agitación se continuó durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano (10 ml cada uno) y la mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro amónico (20 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó con HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoniaco al 0,1 % y acetonitrilo). Se obtuvieron 9,5 mg de un sólido de color ámbar (0,029 mmol, 29%).

45

50

55

Ejemplo 6: Síntesis de (*E*)-4-metil-1-[(3*S*)-3-(4-quinolilamino)pirrolidin-1-il]pent-2-en-1-ona (C-76)



5 **Etapa A:** (3*S*)-3-(4-quinolilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Un vial de 5 ml se cargó con Cs₂CO₃ (654 mg, 3,3 mmol) y se secó al vacío a 60 °C durante dos horas. Se añadieron acetato de paladio (31,5 mg, 0,14 mmol), BINAP (43 mg, 0,07 mmol) seguido de dioxano anhidro (2 ml). La mezcla se sonicó durante una hora, después de la cual se añadieron (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (186,3 mg, 1,0 mmol) y 4-cloroquinolina (163 mg, 1 mmol) disueltos en 2 ml de dioxano anhidro. La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna (columna de sílice preempaquetada, gradiente de heptano / acetato de etilo). Se obtuvieron 231 mg (0,68 mmol, 68 %) de un sólido. EM (APCI): *m/z* = 314,0 [M+1]⁺.

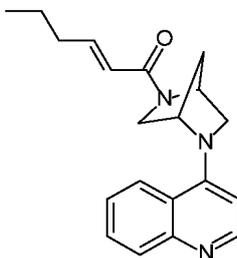
15 **Etapa B:** N-[(3*S*)-Pirrolidin-3-il]quinolin-4-amina

Se disolvieron (3*S*)-3-(4-quinolilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (231 mg, 0,68 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

20 **Etapa C:** (*E*)-4-Metil-1-[(3*S*)-3-(4-quinolilamino)pirrolidin-1-il]pent-2-en-1-ona

A N-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]quinolin-4-amina (32 mg, 0,15 mmol) disuelta en 1,5 ml de diclorometano anhidro, se le añadió trietilamina (0,9 mmol, 91 mg) con agitación seguido de cloruro de (*E*)-4-metilpent-2-enoilo disuelto en diclorometano anhidro (29,8 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añadió cloruro de toluenosulfonilo soportado con polímero (600 mg, 1-2 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 18 mg de un sólido (0,58 mmol, 39%).

30 **Ejemplo 7:** Síntesis de (*E*)-1-[(1*S*,4*S*)-5-(4-quinolil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]hex-2-en-1-ona (D-41)



35 **Etapa A:** (1*S*,4*S*)-5-(4-quinolil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo

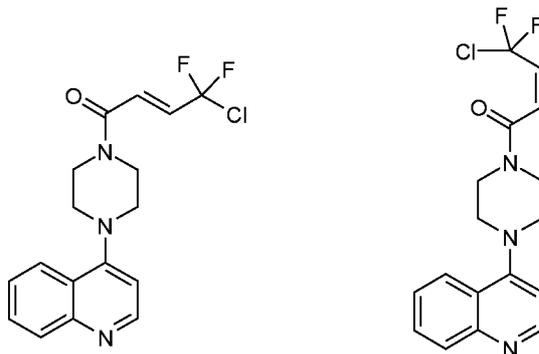
Se añadió 4-cloroquinolina (163,6 mg, 1 mmol) disueltos en 1-metoxi-2-propanol (4 ml) a (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (237 mg, 1,2 mmol) y se agitó a 115 °C durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo obtenido (325 mg) se usó directamente en la siguiente etapa. EM (APCI) *m/z* = 326,0 [M+H]⁺.

40 **Etapa B:** Clorhidrato de 4-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]quinolina

Se disolvió (1*S*,4*S*)-5-(4-quinolil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (325 mg de la etapa A) en una solución 4 M de HCl en dioxano anhidro (4 ml) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida, el residuo se trituró dos veces con éter dietílico y el sobrenadante se retiró. El residuo se secó al vacío para obtener 317 mg de un sólido. EM (APCI) *m/z* = 225,9 [M+H]⁺.

Etapla C: (*E*)-1-[(1*S*,4*S*)-5-(4-Quinolil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]hex-2-en-1-ona A clorhidrato de 4-[(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]quinolina (26,2 mg, 0,1 mmol), disuelto en 0,5 ml de diclorometano anhidro, se le añadió diisopropiletamina soportada con polímero (80 mg, 3-4 mmol/g) seguido de cloruro de (*E*)-hex-2-enoilo (19,9 mg, 0,15 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoniaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 9 mg de un sólido (0,028 mmol, 28%).

Ejemplo 8: Síntesis de (*E*)-4-cloro-4,4-difluoro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (A-256) y (*Z*)-4-cloro-4,4-difluoro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (B-5)



Etapla A: 4-Piperazin-1-ilquinolina

Se disolvieron 4-cloroquinolina (25 g, 0,153 mol) y piperazina anhidra (59,2 g, 0,69 mol) en dimetilacetamida (400 ml) y se agitaron a 130 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente, se añadieron agua (600 ml) y NaOH 2 M (150 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (600 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cristalizó con diisopropiléter. El producto en bruto se mezcló con una mezcla de diclorometano, diisopropiléter y acetato de etilo (1:1:1), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó con diisopropiléter para producir 10,0 g de cristales de color blanquecino (0,047 mol, 31%). RMN (¹H, CDCl₃, 300 MHz): 8,74 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,19 (m, 8H).

Etapla B: 4-(4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de etilo

Se disolvió 4-piperazin-1-ilquinolina (213 mg, 1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), se añadió trietilamina (140 µl, 1 mmol) seguido de la adición gota a gota de etilcloroformiato (95 µl, 1 mmol) con agitación. La agitación se continuó durante 5 minutos a temperatura ambiente, después de la cual la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 284 mg (1 mmol, 100%). EM (IEN): m/z = 286,1 [M+1]⁺.

Etapla C: 2-Dietoxifosforil-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]etanona

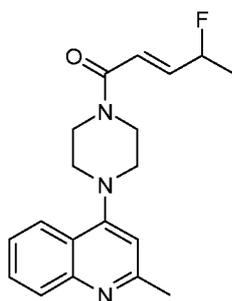
Se disolvió dietilmetilfosfonato (302,8 mg, 2 mmol) en THF anhidro (2,5 ml), la mezcla se enfrió a -78 °C en argón, se añadió gota a gota n-butilitio (2,11 mmol, 846 µl de una solución 2,5 M en hexano) con agitación. Después de que se completara la adición, la agitación se continuó durante 20 minutos, después de lo cual se añadió gota a gota 4-(4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de etilo (284 mg, 1 mmol) disuelto en 0,5 µl THF. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche con agitación continua. Se añadió ácido acético glacial (0,25 ml) y agua (2 ml), después de lo cual la mezcla se basificó con 0,1 NaOH y se extrajo con éter dietílico (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico al 5 % y agua. Las fases acuosas se volvieron a extraer con éter dietílico, después de la basificación con NaOH 0,1 N y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 271 mg (0,693 mmol, 69 %). EM (IEN): m/z = 392,1 [M+1]⁺.

Etapla D: 2-Cloro-2,2-difluoro-acetaldehído

Se disolvió 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de etilo (43,4 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (650 µl) y se enfrió en argón hasta -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (0,3 ml de una solución 1 M en diclorometano) con agitación. La agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa E:

Se disolvió 2-dietoxifosforil-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]etanona (78,3 mg, 0,2 mmol) en THF anhidro (1 ml), se añadió NaH (12 mg de una dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoro-acetaldehído (0,3 mmol, la solución de etapa D), la temperatura se elevó a 45 °C y la agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua, se basificó con NaOH 0,1 y se extrajo con éter dietílico (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución a 5 % de bicarbonato sódico, agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoniaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir (*E*)-4-cloro-4,4-difluoro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (5 mg, 0,014 mmol, 7 %) y (*Z*)-4-cloro-4,4-difluoro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (7 mg, 0,02 mmol, 10%).

Ejemplo 9: Síntesis de (*E*)-4-fluoro-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (A-179)**Etapa A:** Ácido (*E*)-4-hidroxipent-2-enoico

Se disolvió ácido 3-acetilacrílico (114,1 mg, 1 mmol) en metanol (3 ml), se enfrió a 0 °C, Se añadió en porciones borohidruro sódico (113 mg, 3 mmol), la mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C, se neutralizó con HCl 1 M y se concentró a presión reducida. La mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (2 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 67 mg de un residuo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: 2-Metil-4-piperazin-1-il-quinolina

Se disolvieron 4-cloro-2-metilquinolina (1,8 g, 10 mmol) y piperazina anhidro (5,25 g, 60 mmol) en etilenglicol monoetiléter (15 ml) y se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno (2 x 100 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió NaOH 0,5 M (100 ml) y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano / éter dietílico / acetato de etilo (1:1:1,3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 2,78 g de un sólido de color blanquecino (8,5 mmol, 85 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

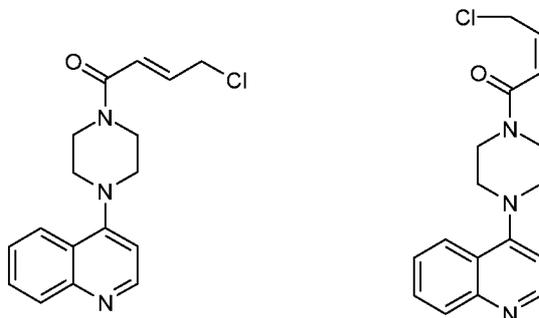
Etapa C: (*E*)-4-Hidroxi-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (A-178)

Se disolvió ácido (*E*)-4-hidroxipent-2-enoico (67 mg, 0,52 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml), Se añadieron DCC (107,5, 0,52 mmol) y HOAt (106,7 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina (118,2 mg, 0,52 mmol) y la agitación se continuó durante 90 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió en una mezcla de acetonitrilo y metanol y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad de nuevo y se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía TFA al 0,1 % y acetonitrilo). Se obtuvieron 110 mg (0,33 mmol, 65%). EM (ES): m/z = 326,1 [M+1]⁺.

Etapa D: (*E*)-4-Fluoro-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona

Se disolvió (*E*)-4-hidroxi-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (32,5 mg, 0,1 mmol) en diclorometano anhidro (200 µl) y se añadió a una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST; 19 µl, 0,12 mmol) en 200 µl de diclorometano. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió DAST adicional (10 µl, 0,063 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos adicionales. Se añadió carbonato sódico (25 mg), la mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo purificado se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 4 mg (0,012 mmol, 12%).

Ejemplo 10: Síntesis de (*E*)-4-cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (A-251) y (*Z*)-4-cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (B-14)



5

Etapa A: Ácido (*E*)-4-clorobut-2-enoico y ácido (*Z*)-4-clorobut-2-enoico

Se disolvió ácido (*E*)-4-bromobut-2-enoico (41,3 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se añadió cloruro de litio anhidro (53 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se usó directamente para la siguiente etapa.

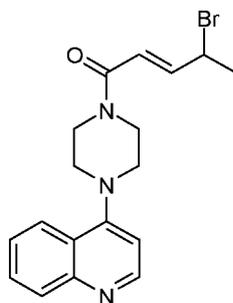
10

Etapa B: (*E*)-4-Cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona y (*Z*)-4-cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

La mezcla de ácido (*E*)-y (*Z*)-4-clorobut-2-enoico (750 μ l de la solución de la etapa A, 0,19 mmol) junto con HATU (72 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (21,6 μ l, 0,375 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 4-piperazin-1-ilquinolina (39,9 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (10,8 μ l) y la agitación se continuó durante una hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, agua, se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 20 mg de (*E*)-4-cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (0,063 mmol, 33 %) y 9 mg de (*Z*)-4-cloro-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona (0,029 mmol, 15%).

20

Ejemplo 11: Síntesis de (*E*)-4-bromo-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (A-250)



25

Etapa A: Cloruro de (*E*)-4-bromopent-2-enoilo

Se disolvió cloruro de (*E*)-pent-2-enoilo (118,6 mg, 1 mmol) en CCl_4 (5 ml), y la solución se calentó a reflujo. Se añadieron en porciones N-bromosuccinimida (187 mg, 1,05 mmol) y 2,2'-azo[bisisobutironitrilo] (AIBN; 2,5 mg) con agitación. La agitación se continuó a reflujo durante una hora, cada 20 minutos se añadieron 2,5 mg adicionales de AIBN. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para producir 157 mg de un sólido de color blanco (0,79 mmol, 79 %) que se usaron directamente en la siguiente etapa.

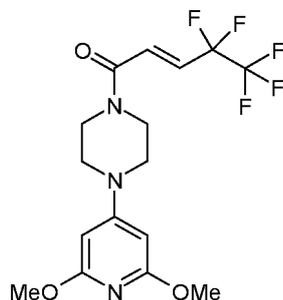
30

Etapa B: (*E*)-4-Bromo-1-[4-(4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona

Se disolvió 4-piperazin-1-ilquinolina (21,3 mg, 0,1 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml), Se añadieron TEA (20,9 μ l, 1,5 mmol) seguido de cloruro de (*E*)-4-bromopent-2-enoilo (29,6 mg, 0,15 mmol), la mezcla se agitó durante 10 minutos, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico, agua y la fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 7 mg de un sólido (0,019 mmol, 19%).

40

Ejemplo 12: Síntesis de (*E*)-1-[4-(2,6-Dimetoxi-4-piridil)piperazin-1-il]-4,4,5,5,5-pentafluoro-pent-2-en-1-ona (A-435)



5 **Etapas 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 una atmósfera de argón a -60 °C. Se añadió borohidruro sódico (2,16 g, 57,2 mmol) en cuatro porciones. Después de completarse la adición, la agitación continuó durante una hora y la temperatura se mantuvo por debajo de -45 °C. La mezcla se enfrió a -60 °C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M (172 ml) de modo que la temperatura permaneció por debajo de -45 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces), se secó 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.

15 **Etapas B:** Ácido 6,6,7,7,7-pentafluoro-3-hidroxipentanoico

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 mol), piperidina (0,611 ml) y piridina (30 ml) y se calentó a 120 °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 (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), 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.

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

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

30 **Etapas D:** (*E*)-4,4,5,5,5-Pentafluoropent-2-enoato de etilo

Se colocó 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 en pequeñas porciones pentóxido de fósforo hasta que el educto se absorbió casi completamente. La temperatura se elevó lentamente a 140 °C hasta que se obtuvo un sirope de color pardo. El matraz se conectó a un aparato de destilación y el producto se aisló por destilación a presión reducida (5 KPa (50 mbar), 50 °C). Se obtuvieron 5,5 g (25,2 mmol, 50 % durante 2 etapas) obtuvieron que se usaron directamente en la siguiente etapa.

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

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 que se obtuvo una solución homogénea (40 min). Después de enfriarse la mezcla se lavó con éter dietílico (2 x) y se acidificó en enfriamiento con hielo con ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 2,64 g (13,9 mmol, 55 %). EM (ES) M/z = 189,0 [M-H]⁻.

Etapas F: 2,6-Dimetoxi-4-cloro-piridina

50 Se suspendió 2,4,6-tricloropiridina (3,0 g, 19 mmol) en tolueno anhidro (35 ml) y se añadió metóxido sódico sólido (3,6 g, 76 mmol). La suspensión se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para producir 2,5 g de un aceite incoloro. (0,014 mmol, 76 %) EM (APCI) M/z = 173,9 [M+H]⁺.

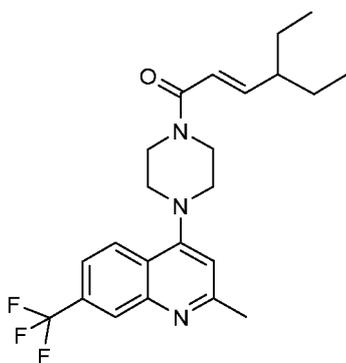
55

Etapa G: 1-(2,6-Dimetoxi-4-piridil)piperazina

Se calentaron 2,5 g (13 mmol) de 2,6-dimetoxi-4-cloro-piridina y 6,21 g (65 mmol) de piperazina a reflujo en 22 ml de piridina anhidra durante 20 horas. Después de enfriarse (se detectó precipitación) se añadieron 50 ml de tolueno y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se retiraron azeotrópicamente piperazina y piridina mediante evaporación repetida con tolueno (cinco veces). El residuo se trituró con éter dietílico / éter de petróleo (1:1) y se secó al vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo y se usó directamente en la siguiente etapa.

10 **Etapa H:** (*E*)-1-[4-(2,6-Dimetoxi-4-piridil)piperazin-1-il]-4,4,5,5,5-pentafluoro-pent-2-en-1-ona

Se disolvió 1-(2,6-dimetoxi-4-piridil)piperazina (30 mg, 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) junto con ácido (*E*)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico (35 mg, 0,18 mmol), trietilamina (31 mg, 44 μ l, 0,32 mmol), HBTU (74 mg, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 9 mg de un sólido (0,023 mmol, 15%).

Ejemplo 13: Síntesis de (*E*)-4-etil-1-[4-[2-metil-7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-en-1-ona (A-274)

20

Etapa A: 2-Metil-4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina

Se calentó 2-metil-7-(trifluorometil)quinolin-4-ol (1 g, 4,4 mmol) en fosforoxiclورو (3 ml) durante reflujo durante una hora. La mezcla se vertió en hielo y se dejó a 4 °C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad a presión reducida para producir 1,1 g (4,4 mmol, cuantitativa) que se usaron directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa B: 2-Metil-4-piperazin-1-il-7-(trifluorometil)quinolina

30

Se disolvió 2-metil-4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (1,1 g, 4,4 mmol) en dipropilenglicolmonometiléter, se añadió piperazina (12 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice preempacada, gradiente de acetato de etilo / metanol con la adición de amoníaco al 1 %) para producir 1,07 g de un sólido. (3,6 mmol, 82%) EM (APCI): $m/z = 295,8$ $[M+1]^+$.

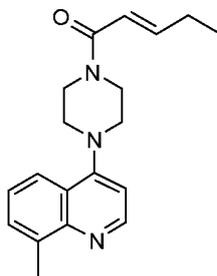
35

Etapa C: (*E*)-4-Etil-1-[4-[2-metil-7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-en-1-ona.

Se disolvió ácido (*E*)-4-etil-hex-2-enoico (21,3 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DMF (350 μ l), se añadió diisopropiletamina (26 μ l, 0,15 mmol) seguido de HATU (57 mg, 0,15 mmol disuelto en 0,25 ml de DMF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió 2-metil-4-piperazin-1-il-7-(trifluorometil)quinolina (44 mg, 0,15 mmol, disuelta en 1 ml de DMF) y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano, la solución se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 20,3 mg (0,48 mmol, 32,3 %) de un sólido.

40

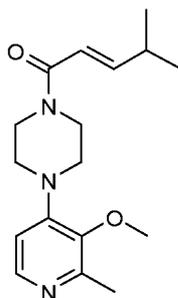
45

Ejemplo 14: Síntesis de (*E*)-1-[4-(8-metil-4-quinolinil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (A-209)**5 Etapa A:** 8-Metil-4-piperazin-1-il-quinolina

Se suspendió 8-metil-4-cloroquinolina (355 mg, 2 mmol) en dipropilenglicolmonometiléter (4 ml), se añadió una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 2,4 mmol) en dipropilenglicolmonometiléter (4 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (1:1,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice preempaquetada, gradiente de acetato de etilo / metanol con la adición de amoníaco al 1 %) para producir 364 mg de un sólido (1,6 mmol, 80%). EM (APCI): $m/z = 227,9 [M+1]^+$.

Etapa B: (*E*)-1-[4-(8-Metil-4-quinolinil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona

Se disolvió 8-metil-4-piperazin-1-il-quinolina (22,7 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió trietilamina (1 ml de una solución 0,12 M en diclorometano) seguido de una solución de cloruro de (*E*)-pent-2-enoilo (1 ml, 0,12 M en diclorometano). La mezcla se agitó brevemente, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (2 x), agua y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 2,8 mg de un sólido (0,009 mmol, 9%).

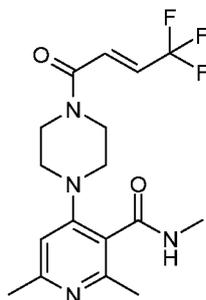
25 Ejemplo 15: Síntesis de (*E*)-1-[4-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)piperazin-1-il]-4-metil-pent-2-en-1-ona (A-376)**30 Etapa A:** 1-(3-Metoxi-2-metil-4-piridil)piperazina

Se mezcló 4-cloro-3-metoxi-2-metil-piridina (0,47 g, 3 mmol) con dipropilenglicolmonometiléter (3 ml), piperazina (1,1 g, 7,2 mmol) y *N,N*-dimetilaniolina (0,36 g, 3 mmol) y se agitó a 140 °C durante 72 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice preempaquetada, gradiente de acetato de etilo / metanol con la adición de amoníaco al 1 %). El producto en bruto se disolvió en NaOH 1 M y se extrajo con una mezcla de éter dietílico, diclorometano y acetato de etilo (1:1:1) varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 585 mg de un sólido de color amarillo (2,8 g, 94%). EM (APCI): $m/z = 208,0 [M+1]^+$.

40 Etapa B: (*E*)-1-[4-(3-Metoxi-2-metil-4-piridil)piperazin-1-il]-4-metil-pent-2-en-1-ona

Se disolvió 1-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)piperazina (20,7 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadió trietilamina (1 ml de una solución 0,12 M en diclorometano) seguido de una solución de cloruro de (*E*)-4-metil-pent-2-enoilo (1 ml, 0,12 M en diclorometano). La mezcla se agitó brevemente, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (2 x), agua y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 2,2 mg de un sólido (0,007 mmol,

7%).

Ejemplo 16: Síntesis de N,2,6-trimetil-4-[4-[(*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carboxamida (A-471)

5

Etapas A: 4-Cloro-N,2,6-trimetil-piridin-3-carboxamida

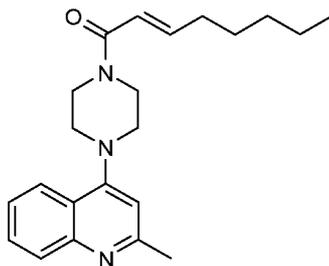
Se suspendió ácido 4-cloro-2,6-dimetil-piridin-3-carboxílico (925 mg, 5 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (560 µl, 6,5 mmol) con agitación seguido de dos gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (15 ml), la solución se evaporó a sequedad de nuevo, y el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota TEA (2,1 ml, 15 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución 2 M de metilamina en THF (5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para producir 610 mg de un sólido cristalino (3,1 mmol, 62%). EM (APCI): m/z = 198,8 [M+1]⁺.

20 **Etapas B:** N,2,6-Trimetil-4-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida

Se mezcló 4-cloro-N,2,6-trimetil-piridin-3-carboxamida (300 mg, 1,5 mmol) con piperazina (645 mg, 7,5 mmol) y piridina (3 ml) y se calentó en irradiación con microondas a 180 °C durante 15 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en NaOH 0,5 M saturado con cloruro sódico y se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 280 mg de un sólido de color amarillo (1,1 mmol, 75%). RMN (¹H, 300 MHz, CD₃CN): 6,73 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,99-3,02 (m, 4H), 2,82-2,86 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

30 **Etapas C:** N,2,6-Trimetil-4-[4-[(*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-3-carboxamida

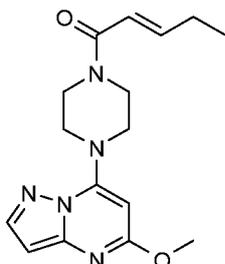
Se disolvió ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (21 mg, 0,15 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se añadieron diisopropiletilamina (52 µl, 0,3 mmol) seguido de HBTU (60 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se disolvió N,2,6-trimetil-4-piperazin-1-il-piridin-3-carboxamida (37,2 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de DMF (0,5 ml) y diisopropiletilamina (26 µl, 0,15 mmol) y la solución resultante se añadió a la solución del ácido carboxílico activado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 21,4 mg de un sólido (0,058 mmol, 38%).

40 **Ejemplo 17:** Síntesis de (*E*)-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]oct-2-en-1-ona (A-14)

Se disolvió ácido (*E*)-oct-2-enoico (71,1 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (1 ml) y se añadió una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,3 ml, 0,6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una

hora, después de que se añadiera una gota de DMF. La agitación se continuó durante otra hora, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml), la solución resultante se añadió a una solución de 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina (103 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (90 μ l, 0,64 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con diclorometano (1 ml), se lavó con agua y NaOH 2 M (2 ml de cada uno) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía amoníaco al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 121,3 mg de un sólido (0,34 mmol, 77%).

Ejemplo 18: Síntesis de (*E*)-1-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (A-289)



Etapa A: 4-(5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvieron 5,7-dicloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (980 mg, 5,2 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,3 g, 12,6 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (40 ml) y se calentaron en irradiación con microondas a 110 °C durante una hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, pentano / acetato de etilo). El producto en bruto se cristalizó en etanol para producir 1,23 g de un sólido cristalino (3,65 mmol, 70%). EM (APCI): $m/z = 338,2 [M+1]^+$.

Etapa B: 4-(5-Metoxi-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-(5-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,23 g, 3,65 mmol) en una atmósfera de argón en metanol anhidro (6 ml). Se añadió metanolato sódico (3,65 ml de una solución 1 M en metanol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en diclorometano, la solución resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida para producir 1,186 g de un sólido (3,56 mmol, 98 %). EM (APCI): $m/z = 334,3 [M+1]^+$.

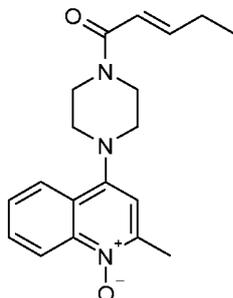
Etapa C: 5-Metoxi-7-piperazin-1-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

Se agitó 4-(5-metoxi-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,186 g, 3,56 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, el residuo se disolvió en agua, la solución resultante se lavó con diclorometano, se basificó con NaOH 4 M y se extrajo con diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 624 mg de un sólido (2,68 mmol, 75%). EM (APCI): $m/z = 234,1 [M+1]^+$.

Etapa D: (*E*)-1-[4-(5-metoxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona

Se disolvió 5-metoxi-7-piperazin-1-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (23,3 mg, 0,1 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se añadieron TEA (17,4 μ l, 1,25 mmol) seguido de cloruro de (*E*)-pent-2-enoilo (14,8 mg, 0,125 mmol), la mezcla se agitó durante 10 minutos, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 10 % de bicarbonato sódico, agua y la fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 16,1 mg de un sólido (0,05 mmol, 51%).

Ejemplo 19: Síntesis de (*E*)-1-[4-(2-metil-1-oxido-quinolin-1-ium-4-il)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (Aa-3)



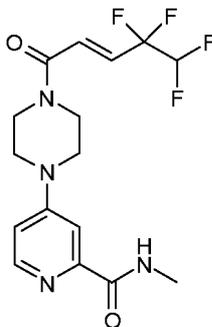
5 **Etapa A:** (*E*)-1-[4-(2-Metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona

Se disolvió 2-metil-4-piperazin-1-il-quinolina (113,7 mg, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml). Se añadieron TEA (77 μ l, 0,5 mmol) seguido de cloruro de (*E*)-pent-2-enoilo (65 mg, 0,55 mmol disuelto en 1 ml de diclorometano anhidro) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y agua y la fase orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 143 mg de un sólido (0,44 mmol, 88 %). EM (ES): $m/z = 354,2 [M+1]^+$.

Etapa B:

15 (*E*)-1-[4-(2-Metil-1-oxido-quinolin-1-ium-4-il)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona Se disolvió (*E*)-1-[4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-il]pent-2-en-1-ona (30,9 mg, 0,1 mmol) en diclorometano anhidro, se añadió ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) (44,6 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 6 mg de un sólido (0,0185 mmol, 18,5 %). EM (APCI): $m/z = 325,8 [M+1]^+$.

Ejemplo 20: Síntesis de N-metil-4-[4-[(*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enoil]piperazin-1-il]piridin-2-carboxamida (A-618)



25

Etapa A: 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) se enfrió en una atmósfera de argón a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota acetato de etilo (23 ml, 0,26 mol) con agitación. La agitación se continuó durante una hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, después se añadió gota a gota 2,2,3,3-tetrafluoropropionato de metilo (22 g, 0,137 mol) con agitación. La agitación se continuó durante tres horas a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, después se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio (175 ml). La mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M, las fases se separaron. 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 destilación al vacío para producir 25,7 g (0,119 mmol, 87 %) de un líquido incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

Etapa B: 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 mmol) en tolueno (260 ml) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió en porciones borohidruro sódico (5,4 g, 0,143 g) y la mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante una noche con agitación. Después, la mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se acidificó con 1 M de HCl. 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 el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, la solución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida para producir 22,9 g de un residuo (0,105 mol, 88 %) que se usaron directamente en la siguiente etapa.

5

Etapa C: (*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. El producto se aisló por destilación al vacío (5,3 KPa (53 mbar), 92 °C) para producir 15,9 g de un líquido (0,08 mol, 76 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

Etapa D: 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 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una 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%). EM(IEN) m/z = 170,9 [M-1].

20

Etapa E: Cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo

Una mezcla de ácido 2-picolínico (5 g, 40,6 mmol) y bromuro sódico (0,418 g, 4,06 mmol) en cloruro de tionilo (25 ml, 343 mmol) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color negro se concentró a presión reducida y se coevaporó con tolueno (3 x) para dar un aceite de color negro que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa F: 4-Cloro-N-metil-piridin-2-carboxamida

A una solución de clorhidrato de metilamina (2,057 g, 30,5 mmol) y trietilamina (14,16 ml, 102 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo (3,575 g, 20,31 mmol) en DCM (20 ml). La suspensión resultante de color negro se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (acetato de etilo al 20-50 % en n-heptano) para dar 2,04 gramos de un aceite de color amarillo (10,64 mmol, 52%). EM(IEN) m/z = 170,0 [M+1]⁺.

35

Etapa G: Clorhidrato de N-metil-4-piperazin-1-il-piridin-2-carboxamida

Una mezcla de 4-cloro-N-metil-piridin-2-carboxamida (400 mg, 2,345 mmol), piperazina (808 mg, 9,38 mmol) y bicarbonato sódico (591 mg, 7,03 mmol) en 1-butanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 1-5% -basificado con amoníaco - en DCM) para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en 2 ml de etanol y se añadió HCl 4 N en dioxano (1,11 ml, 4,4 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. El residuo de filtro se aclaró con DCM y etanol, se secó a presión reducida para dar 200 mg de un sólido de color blanco (0,779 mmol, 33%). EM(IEN) m/z = 221,2 [M+1]⁺.

40

45

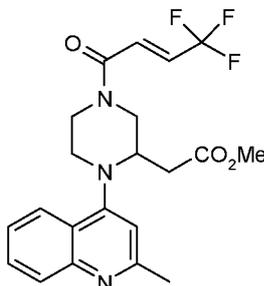
Etapa H: N-Metil-4-[4-[(*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enil]piperazin-1-il]piridin-2-carboxamida

Se disolvió ácido (*E*)-4,4,5,5-tetrafluoropent-2-enoico (19 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml), se añadió cloruro de oxalilo (9 µl, 0,11 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se disolvió clorhidrato de N-metil-4-piperazin-1-il-piridin-2-carboxamida (25,6 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml), las mezclas se combinaron, se añadió diisopropilamina (75 µl, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 20,2 mg (0,054 mmol, 54 %).

50

55

Ejemplo 21: Síntesis de 2-[1-(2-metil-4-quinolil)-4-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]piperazin-2-il]acetato de metilo (D-57)



5 **Etapa A:** 3-(2-Metoxi-2-oxo-etil)-4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se mezclaron 4-cloroquinaldina (263 mg, 1,481 mmol), 3-(2-metoxi-2-oxo-etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (318 mg, 1,231 mmol) y carbonato de cesio (885 mg, 2,72 mmol) con tolueno anhidro (4 ml) en una atmósfera de argón. Se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (128 mg, 0,221 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (67 mg, 0,073 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante seis horas. Se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (128 mg, 0,221 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (67 mg, 0,073 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. Después de que alcanzara temperatura ambiente la mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite de color rojo que se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de DCM a DCM / metanol 1:20) para producir 136 mg de una espuma de color amarillo (0,214 mmol, 17%). EM(IEN) m/z = 400,2 [M+1]⁺.

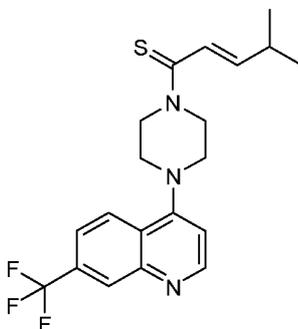
Etapa B: 2-[1-(2-Metil-4-quinolil)piperazin-2-il]acetato de metilo

Se disolvió 3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-4-(2-metil-4-quinolil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (239 mg, 0,28 mmol) en dioxano (1 ml), se combinó con una solución de HCl en dioxano (4 N, 4 ml, 16 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con éter dietílico, el precipitado se recogió por filtración y se disolvió en DCM. La solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico para producir 85 mg de un sólido de color amarillo (0,253 mmol, 72%).

Etapa C: 2-[1-(2-Metil-4-quinolil)-4-[(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]piperazin-2-il]acetato de metilo

Se disolvió ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (15,4 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (9,4 µl, 0,11 mmol) seguido de una gota de DMF. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se disolvió 2-[1-(2-metil-4-quinolil)piperazin-2-il]acetato de metilo (33,6 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) junto con diisopropiletilamina (44 µl, 0,25 mmol), las soluciones se combinaron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 3,9 mg (0,0093 mmol, 9 %).

35 **Ejemplo 22:** Síntesis de (E)-4-metil-1-[4-[7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-eno-1-tiona (A-673)



40 **Etapa A:** 4-Piperazin-1-il-7-(trifluorometil)quinolina

Se disolvió 4-cloro-7-(trifluorometil)quinolina (2,3 g, 10 mmol) en dipropilenglicolmonometil éter (10 ml) junto con piperazina (6,8 g, 0,1 mol) y ácido acético glacial (0,3 ml) y se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente de acetato de

etilo a metanol que contenía amoniaco al 1 %) para producir un sólido cristalino de color amarillo (1,2 g, 43%).

Etapa B: (*E*)-4-Metil-1-[4-[7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-en-1-ona

- 5 Se disolvió ácido (*E*)-4-metilhex-2-enoico (26 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,5 ml) junto con diisopropiletilamina (35 µl), se añadió HATU (76 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se disolvió 4-piperazin-1-il-7-(trifluorometil)quinolina (56 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,5 ml) junto con diisopropiletilamina (35 µl), las dos soluciones se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 62,6 mg (0,16 mmol, 80 %). EM(APCI) m/z = 391,9 [M+1]⁺.

Etapa C: (*E*)-4-Metil-1-[4-[7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-eno-1-tiona

- 15 Se disolvió (*E*)-4-metil-1-[4-[7-(trifluorometil)-4-quinolil]piperazin-1-il]hex-2-en-1-ona (20 mg, 0,049 mmol) en THF (1 ml), se añadió en una porción reactivo de Lawesson (20 mg, 0,051 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y acetonitrilo) para producir 5,4 mg (0,013 mmol, 25 %).

C. Analíticas: Métodos HPLC

20

Método 1

Sistema HPLC-EM:

- 25 Agilent HPLC/MSD 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, detector de masas G1946D SL con IEN-fuente y detector de dispersión de luz por evaporación Sedex 75.

30

Sistema cromatográfico:

Columna: Zorbax SB-C18 de Agilent, 4,6*30mm, 3,5 µ
Horno: 30 °C
Inyección: 5,0 µl

Eluyentes:

35

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

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
0,2	90	10
4,0	2	98
5,3	2	98

- 40 Tiempo de ejecución: 8 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

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

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 2

Sistema HPLC-EM:

5 Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

10 Sistema cromatográfico:

Columna: Zorbax-SB-18 von Agilent, 4,6*30 mm., 3,5 µ
 Horno: 30 °C
 Inyección: 2,0 µl

Eluyentes:

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

15

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
0,2	90	10
4,2	2	98
5,5	2	98

Tiempo de ejecución: 8 min (equilibrio incluido)

20 Métodos de detección:

UV a 254 nm, 210 nm

APCI/EM (100-1500 m/z), iones positivos

25

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 3

30 Sistema HPLC-EM:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

35 Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

Sistema cromatográfico:

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

40 Eluyentes:

Disolvente A: agua / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
 Disolvente B: acetonitrilo / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
 Flujo: 1,0 ml / min

ES 2 624 845 T3

Gradiente:

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

Tiempo de ejecución: 10 min (equilibrio incluido)

5 Métodos de detección:

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

10 Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 4

Sistema HPLC-EM:

15

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

20

Sistema cromatográfico:

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

Eluyentes:

25

Disolvente A: agua / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Disolvente B: acetonitrilo / amoníaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Flujo: 1,0 ml / min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	95	5
4	0	100
5	0	100

30 Tiempo de ejecución: 7 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

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

35

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 5

Sistema HPLC-EM:

40

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

45

ES 2 624 845 T3

Sistema cromatográfico:

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

Eluyentes:

5

Disolvente A: agua / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Disolvente B: acetonitrilo / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Flujo: 1,0 ml / min

Gradiente:

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

10 Tiempo de ejecución: 7 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

UV a 254 nm, 210 nm

15 APCI/EM (80-1000 m/z), iones positivos

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 6

20

Sistema HPLC-EM:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

25 Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

Sistema cromatográfico:

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

30

Eluyentes:

Disolvente A: agua / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Disolvente B: acetonitrilo / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Flujo: 1,0 ml / min

Gradiente:

35

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	95	5
4	0	100
5	0	100

Tiempo de ejecución: 7 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

ES 2 624 845 T3

UV a 280 nm, 254 nm, 210 nm
APCI/EM (80-1000 m/z), iones positivos

5 Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 7

Sistema HPLC-EM:

10 Agilent HPLC/MSD 1100 series compuesto de:

15 Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, detector de masas G1946D SL con IEN-fuente y detector de dispersión de luz por evaporación Sedex 75.

Sistema cromatográfico:

Columna: Atlantis dC18 de Waters, 4,6*50 mm, 3 µ
Horno: 30 °C
Inyección: 5,0 µl

20 Eluyentes:

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

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	95	5
1,0	95	5
5,0	2	98
7,0	2	98

25 Tiempo de ejecución: 10 min (equilibrio incluido)
Métodos de detección:

30 UV a 210 nm y 254 nm
IEN/EM (85-1000 m/z), iones positivos
ELSD (Sedex 75)

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

35 Método 8

Sistema HPLC-EM:

40 Agilent HPLC/MSD 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, detector de masas G1946D SL con IEN-fuente y detector de dispersión de luz por evaporación Sedex 75.

45 Sistema cromatográfico:

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

ES 2 624 845 T3

Eluyentes:

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

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

Flujo: 1,2 ml / min

Gradiente:

5

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 (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

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

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

15

Método 9

Sistema HPLC-EM:

20 Agilent HPLC/MSD 1100 series compuesto de:

Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, detector de masas G1946D SL con IEN-fuente y detector de dispersión de luz por evaporación Sedex 75.

25

Sistema cromatográfico:

Columna: Chromolith FastGradient RP-18e de Merck, 2*50 mm

Horno: 30 °C

Inyección: 1,0 ml

Eluyentes:

30

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

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

Flujo: 1,2 ml / min

Gradiente:

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

35 Tiempo de ejecución: 3,5 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

UV a 210 nm y 254 nm

IEN/EM (105-1000 m/z), iones positivos

40 ELSD (Sedex 75)

ES 2 624 845 T3

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 10

5 Sistema HPLC-EM:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

10 Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

Sistema cromatográfico:

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

15 Eluyentes:

Disolvente A: agua / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Disolvente B: acetonitrilo / amoniaco: 99,9 / 0,1 vol. / vol.
Flujo: 1,0 ml / min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	75	25
5	0	100
7	0	100

20

Tiempo de ejecución: 10 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

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

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

Método 11

30

Sistema HPLC-EM:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

35 Bomba binaria G 1312A incluye desgasificador G1379A, Muestreador de placas de pocillo G1367A, Horno columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con APCI-fuente.

Sistema cromatográfico:

Columna: Waters Sunfire C-18, 4,6*50 mm., 3,5 µ
Horno: 40 °C
Inyección: 2,0 µl

40

Eluyentes:

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

Gradiente:

45

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

Tiempo de ejecución: 7,5 min (equilibrio incluido)

Métodos de detección:

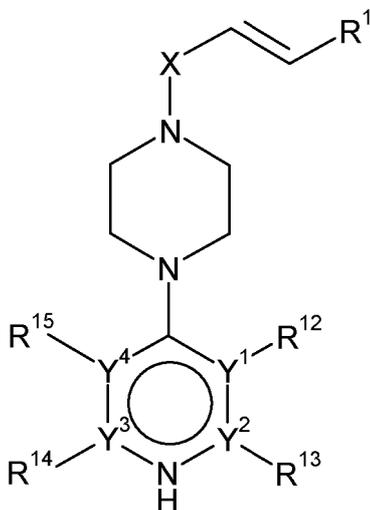
- 5 UV a 254 nm, 210 nm
APCI/EM (80-1000 m/z), iones positivos

Comentario: Muestras diluidas en una mezcla de disolventes A y B 1 a 1 antes del análisis

10 D. Compuestos específicos

La Tabla A proporciona a continuación para cada uno de los compuestos ejemplificados de la fórmula (A') la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramo/mol), la señal EM observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número de método de HPLC como se describe en el párrafo C anterior ("Analíticos: Métodos de HPLC") usados para el análisis. A partir del compuesto A-674 hasta el final de la tabla se identifican los métodos mediante los cuales se sintetizan los compuestos, haciendo referencia a las etapas de síntesis 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.

- 20 En la Tabla A - en el caso de a) una formación de anillo entre Y¹ e Y² por los sustituyentes R¹² y R¹³ o b) una formación de anillo entre Y³ e Y⁴ por los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ - en las columnas para R¹² y R¹³ o en las columnas para R¹⁴ y R¹⁵, según el caso, pueden ser, los símbolos Y1, Y2, Y3 e Y4 indican los átomos en el anillo Y¹, Y², Y³ e Y⁴ en la fórmula (A') a la que los sustituyentes respectivos están unidos.



Fórmula (A')

Tabla A:

n. ^o	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-1	CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	1	2,16	316,1	315,8
A-2	CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	2,22	282,0	281,4
A-3	CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	2	2,69	350,0	349,4
A-4	CH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	2,35	296,0	295,4
A-5	H	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	2	2,27	301,9	301,8
A-6	Fenilo	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	2	3,03	377,9	377,9
A-7	CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	2	2,49	330,0	329,8
A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	1	2,71	344,1	343,9
A-9	CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,20	310,0	309,4
A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	2,61	324,2	323,4
A-11	CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	CF ₃	CF ₃	Y3-CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y4	1	4,29	434,1	433,4
A-12	CH ₃	OO	C	C	C	C	CF ₃	CF ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	3,72	350,1	349,4
A-13	CH ₃	OO	C	C	C	C	CF ₃	CF ₃	Y3-C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y4	1	4,24	418,1	417,4
A-14	(CH ₂) ₄ CH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	2,79	352,2	351,5
A-15	(E)-CHCHCH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,18	322,1	321,4
A-16	CH(CH ₃) ₂	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	2,60	324,2	323,4
A-17	(CH ₂) ₅ CH ₃	OO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	3,35	366,2	365,5
A-18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	CF ₃	CF ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	4,19	378,2	377,4
A-19	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	1	3,86	359,2	358,5
A-20	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(OCCH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(OCCH ₃)=CH-Y4	1	2,70	354,2	353,5
A-21	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	Y1-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y2	Y2	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	2,84	364,2	363,5
A-22	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	Y3-S-CH=CH-Y4	1	3,14	317,1	316,4
A-23	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1	2,50	310,2	309,4
A-24	CH ₃	OO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y3-CF=CH-CH=CH-Y4	Y3-CF=CH-CH=CH-Y4	5	3,55	372,2	371,4
A-25	CH ₃	OO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	5	4,04	438,2	437,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-26	CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y ₃ -CF=CF-CF=CH-Y ₄		5	3,91	408,2	407,4
A-27	CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y ₃ -CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y ₄		5	4,11	422,2	421,4
A-28	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	C(O)OCH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		5	3,47	354,2	353,4
A-29	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y ₄		5	4,49	364,2	363,4
A-30	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄		5	4,23	384,2	383,8
A-31	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y ₄		5	4,33	418,2	417,4
A-32	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CF=CH-CH=CH-Y ₄		5	3,94	368,2	367,3
A-33	CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y ₃ -CH=CH-C(OOCF ₃)=CH-Y ₄		5	4,11	438,2	437,4
A-34	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CCI-CH=CH-Y ₄		5	4,60	418,2	418,2
A-35	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CCI-CH=CH-Y ₄		5	4,29	384,2	383,8
A-36	(CO)OCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	3,84	340,2	339,4
A-37	(CH ₂) ₃ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,52	324,2	323,4
A-38	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,45	324,2	323,4
A-39	CH(CH ₂ CH ₂)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,72	338,2	337,5
A-40	ciclopentilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,55	336,2	335,4
A-41	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	3,89	308,1	307,4
A-42	(CH ₂) ₄ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,82	338,2	337,5
A-43	(CH ₂) ₅ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	5,11	352,2	351,5
A-44	(E)-CHCHCH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,06	308,1	307,4
A-45	ciclohexilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,82	350,2	349,5
A-46	furan-2-ilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,01	334,1	333,4
A-47	tiofen-2-ilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,19	350,1	349,5
A-48	imidazol-4-ilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	3,07	334,2	333,4
A-49	furan-3-ilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	3,94	334,1	333,4
A-50	C(CH ₃) ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,41	324,2	323,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-51	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,76	338,2	337,5
A-52	(CO)OCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,95	354,0	353,4
A-53	(CH ₂) ₃ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,64	338,2	337,5
A-54	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,58	338,2	337,5
A-55	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,85	352,2	351,5
A-56	ciclopentilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,68	350,2	349,5
A-57	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,02	322,2	321,4
A-58	ciclohexilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,95	364,2	363,5
A-59	tiofen-2-ilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,30	363,9	363,5
A-60	imidazol-4-ilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,16	348,2	347,4
A-61	furan-3-ilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,04	347,9	347,4
A-62	C(CH ₃) ₄	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,53	338,3	337,5
A-63	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,87	352,2	351,5
A-64	fenilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,58	344,0	343,4
A-65	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,35	310,0	309,4
A-66	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,07	296,0	295,4
A-67	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,69	324,0	323,4
A-68	CH ₂ H ₂ SCH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,20	342,0	341,5
A-69	fenilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,72	358,0	357,5
A-70	furan-2-ilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,36	348,0	347,4
A-71	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,81	338,0	337,5
A-72	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,31	355,9	355,5
A-73	CH ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,41	363,9	363,4
A-74	CH ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	3,20	349,9	349,4
A-75	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	Y3-S-CH=CH-Y4	3	3,94	316,9	316,4

n. ^o	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-76	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	N	H	H	Y ₃ -N-CH=N-Y ₄		3	3,28	301,0	300,4
A-77	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	H	Y ₃ -N-CH=N-Y ₄		3	3,32	301,0	300,4
A-78	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y ₃ -S-CH=CH-Y ₄		3	3,64	302,9	302,4
A-79	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	H	Y ₃ -N-CH=N-Y ₄		3	3,00	286,9	286,3
A-80	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	C(O)OCH ₂ CH ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,80	367,8	367,4
A-81	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CN)=CH-Y ₄		4	4,08	362,9	362,5
A-82	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄		4	3,98	343,8	343,9
A-83	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,25	323,9	323,4
A-84	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ H ₃	H	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄		4	4,41	451,7	451,4
A-85	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,86	323,9	323,4
A-86	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	SCH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄		4	5,11	461,7	462,0
A-87	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄		4	4,82	461,7	461,4
A-88	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	C(O)OCH ₂ H ₅	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,04	381,8	381,5
A-89	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CN)=CH-Y ₄		4	4,30	376,8	376,5
A-90	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄		4	4,22	357,8	357,9
A-91	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	^s Hs	Y ₃ -C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,49	337,9	337,5
A-92	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ H ₃	H	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄		4	4,60	465,7	465,5
A-93	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ H ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,10	337,8	337,5
A-94	CH(CH ₃)Z	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	SCH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄		4	5,10	461,7	462,0
A-95	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄		4	4,81	461,7	461,4
A-96	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	C(O)OCH ₂ CH ₆	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,02	381,8	381,5
A-97	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CN)=CH-Y ₄		4	4,28	376,8	376,5
A-98	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄		4	4,20	357,8	357,9
A-99	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,47	337,8	337,5
A-100	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄		4	4,59	465,7	465,5

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-101	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,08	337,8	337,5
A-102	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	SCH ₃	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CCI=CH-Y ₄	4	4,97	447,6	448,0
A-103	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(OCF ₃)=CH-Y ₄	4	4,66	447,6	447,4
A-104	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,30	353,0	352,5
A-105	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,33	352,9	352,5
A-106	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,09	338,9	338,5
A-107	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	NH ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,66	324,7	324,4
A-108	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	NH ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,69	324,7	324,4
A-109	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	NH ₂	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,44	310,6	310,4
A-110	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,72	329,5	329,8
A-111	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	4	3,77	352,6	352,5
A-112	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y ₄	4	3,80	323,6	323,4
A-113	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,12	325,6	325,4
A-114	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,07	363,5	363,4
A-115	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,43	377,5	377,4
A-116	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CF=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CF=CH-Y ₄	4	3,75	327,6	327,4
A-117	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,97	343,5	343,9
A-118	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	4	4,01	366,6	366,5
A-119	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y ₄	4	4,05	337,6	337,5
A-120	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,34	339,6	339,4
A-121	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,28	377,5	377,4
A-122	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,61	391,5	391,4
A-123	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CF=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CF=CH-Y ₄	4	3,99	341,6	341,4
A-124	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CCI=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,95	343,5	343,9
A-125	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-C(N(CH ₃) ₂)=CH-Y ₄	4	3,99	366,6	366,5

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-126	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	4,03	337,6	337,5
A-127	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,32	339,6	339,4
A-128	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,26	377,6	377,4
A-129	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-C(CF ₃)=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,59	391,7	391,4
A-130	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CF=CH-Y4	CH-Y4	4	3,97	341,6	341,4
A-131	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	3,67	339,9	339,4
A-132	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	3,89	353,9	353,5
A-133	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	3,86	367,7	367,4
A-134	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	CH-Y4	4	4,85	431,5	432,3
A-135	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	3,97	381,7	381,5
A-136	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,09	381,7	381,5
A-137	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	CH-Y4	4	5,00	445,5	446,3
A-138	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,20	395,7	395,5
A-139	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(COOCH ₂ CH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	4,14	395,7	395,5
A-140	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,07	381,7	381,5
A-141	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	CH-Y4	4	4,99	445,5	446,3
A-142	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-S-Y4	CH-Y4	4	3,47	316,7	316,4
A-143	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,18	395,7	395,5
A-144	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(COOCH ₂ CH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	4,12	395,7	395,5
A-145	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	CH-Y4	4	3,39	301,7	301,4
A-146	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	3,26	296,8	296,4
A-147	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH-Y4	CH-Y4	4	3,24	356,8	356,4
A-148	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	3,57	325,8	325,4
A-149	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CCI=CH-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,00	343,7	343,9
A-150	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	CH-Y4	4	4,01	343,7	343,9

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-151	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	4	4,17	377,7	377,4
A-152	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	4	3,65	315,7	315,4
A-153	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	3,55	310,8	310,4
A-154	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)-CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)-CH-Y4	4	3,49	370,7	370,5
A-155	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	4	3,82	339,8	339,4
A-156	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CCI=CH-CH=CH-Y4	Y3-CCI=CH-CH=CH-Y4	4	4,24	357,7	357,9
A-157	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	4	4,24	357,7	357,9
A-158	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	4	4,38	391,7	391,4
A-159	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	4	3,63	315,7	315,4
A-160	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	3,50	310,8	310,4
A-161	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)-CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)-CH-Y4	4	3,47	370,8	370,5
A-162	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	4	3,79	339,8	339,4
A-163	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CCI=CH-CH=CH-Y4	Y3-CCI=CH-CH=CH-Y4	4	4,22	357,7	357,9
A-164	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	4	4,22	357,8	357,9
A-165	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	4	4,36	391,7	391,4
A-166	COCH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,90	309,8	309,4
A-167	COCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,99	323,8	323,4
A-168	Fenilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,60	371,7	371,4
A-169	COC ₆ H ₅	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,70	385,7	385,5
A-170	CON(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,80	352,7	352,4
A-171	CON(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,72	338,7	338,4
A-172	CONHCH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,61	325,1	324,4
A-173	CONHCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,69	338,7	338,4
A-174	COCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,27	337,7	337,4
A-175	COCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,16	323,8	323,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-176	CONCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,76	338,9	338,4
A-177	CONCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,84	352,9	352,4
A-178	CH(OH)CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	2,87	326,2	325,4
A-179	CHFCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,43	328,2	327,4
A-180	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	6	4,12	344,7	344,5
A-181	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	6	4,38	358,7	358,5
A-182	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	6	4,10	323,7	323,4
A-183	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	6	4,33	391,6	391,4
A-184	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	5	3,33	360,8	360,5
A-185	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	6	4,27	351,7	351,5
A-186	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	6	3,98	341,7	341,4
A-187	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	6	3,94	323,7	323,4
A-188	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	6	3,89	353,6	353,5
A-189	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	6	4,52	415,5	416,4
A-190	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	6	4,16	387,5	388,3
A-191	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	6	3,62	339,6	339,4
A-192	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	5	4,13	351,9	351,5
A-193	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	5	3,96	337,9	337,5
A-194	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	6	4,15	344,7	344,5
A-195	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	6	4,13	323,7	323,4
A-196	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	6	4,35	391,6	391,4
A-197	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	5	3,35	360,8	360,5
A-198	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	6	4,29	351,7	351,5
A-199	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	6	4,00	341,6	341,4
A-200	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	6	3,96	323,7	323,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-201	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	6	3,92	353,7	353,5
A-202	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	6	4,54	415,5	416,4
A-203	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	5	4,06	389,7	388,3
A-204	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	5	3,51	339,8	339,4
A-205	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	5	4,15	351,8	351,5
A-206	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	5	3,98	337,9	337,5
A-207	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	6	3,98	330,7	330,5
A-208	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	Y3-S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y4	6	4,15	344,7	344,5
A-209	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(CH ₃)=CH-CH=CH-Y4	6	3,88	309,7	309,4
A-210	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CF ₃)=CH-Y4	6	4,14	377,6	377,4
A-211	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	CH ₃	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	Y3=N-C(SCH ₃)=N-Y4	5	3,09	346,8	346,5
A-212	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	6	4,07	337,7	337,5
A-213	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	6	3,76	327,6	327,4
A-214	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(CH ₃)=CH-Y4	6	3,72	309,6	309,4
A-215	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	6	3,67	339,7	339,4
A-216	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	6	4,31	401,5	402,3
A-217	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	Y3-CH=CH-CBr=CH-Y4	6	3,94	373,5	374,3
A-218	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	6	3,40	325,6	325,4
A-219	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-CH=C(CH ₃)-Y4	5	3,91	337,9	337,5
A-220	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=C(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-Y4	5	3,74	323,8	323,4
A-221	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	5	4,52	391,7	392,3
A-222	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	5	3,67	339,9	339,4
A-223	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,11	310,9	310,4
A-224	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,98	337,9	337,5
A-225	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,45	312,9	312,4

n. ^o	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-226	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,25	352,0	351,5
A-227	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	5	4,54	391,8	392,3
A-228	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	5	3,70	339,9	339,4
A-229	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-N=CH-Y4	Y3-CH=CH-N=CH-Y4	5	3,06	310,9	310,4
A-230	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	5	3,14	310,9	310,4
A-231	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,98	337,9	337,5
A-232	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,49	312,9	312,4
A-233	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,26	352,0	351,5
A-234	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,11	363,9	363,4
A-235	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CCI-Y4	5	4,31	377,8	378,3
A-236	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=CH-C(OCH ₃)=CH-Y4	5	3,44	325,9	325,4
A-237	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	Y3-CH=CH-CH=N-Y4	5	2,87	296,9	296,4
A-238	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,73	323,9	323,4
A-239	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-N(CH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,21	298,9	298,4
A-240	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,04	338,0	337,5
A-241	OCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	7	3,64	312,1	311,4
A-242	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	7	3,87	322,1	321,4
A-243	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	7	3,75	336,0	335,3
A-244	Cl	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,36	316,0	315,8
A-245	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,48	336,1	335,4
A-246	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,43	350,1	349,4
A-247	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,86	436,0	435,3
A-248	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,62	450,0	449,4
A-249	OCH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,37	326,1	325,4
A-250	CHBrCH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,66	374,0	374,3

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-251	CH ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,29	315,7	315,8
A-252	CHBrCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,47	388,0	388,3
A-253	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,52	386,1	385,3
A-254	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,57	400,1	399,4
A-255	CF ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,49	366,1	365,8
A-256	CF ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,45	352,1	351,8
A-257	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,48	382,1	381,4
A-258	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,20	332,1	331,4
A-259	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,66	346,2	345,4
A-260	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,44	354,3	353,5
A-261	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,92	354,3	353,5
A-262	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,36	372,3	371,9
A-263	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,02	368,3	367,5
A-264	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,47	406,3	405,5
A-265	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,64	368,4	367,5
A-266	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,16	368,4	367,5
A-267	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,57	386,4	385,9
A-268	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,25	382,4	381,5
A-269	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,67	420,4	419,5
A-270	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,63	368,4	367,5
A-271	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,13	368,4	367,5
A-272	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,54	386,3	385,9
A-273	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,23	382,4	381,5
A-274	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,64	420,4	419,5
A-275	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,02	338,3	337,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-276	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,45	338,3	337,4
A-277	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	3,91	356,3	355,9
A-278	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,55	352,3	351,4
A-279	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,08	390,3	389,4
A-280	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,71	352,3	351,4
A-281	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,14	370,3	369,9
A-282	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,80	366,4	365,5
A-283	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,28	404,3	403,4
A-284	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,19	366,3	365,4
A-285	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,63	366,3	365,4
A-286	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,73	380,3	379,4
A-287	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,21	418,2	417,4
A-288	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	N	H	OCH ₃	Y3=CH-CH=N-Y4	Y3=CH-CH=N-Y4	8	1,90	330,2	329,4
A-289	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	OCH ₃	Y3=CH-CH=N-Y4	Y3=CH-CH=N-Y4	8	1,80	316,2	315,4
A-290	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	N	H	OCH ₃	Y3=CH-CH=N-Y4	Y3=CH-CH=N-Y4	8	1,91	330,2	329,4
A-291	CF ₃	CO	C	C	C	N	H	OCH ₃	Y3=CH-CH=N-Y4	Y3=CH-CH=N-Y4	8	1,88	356,1	355,3
A-292	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	8	1,57	328,1	327,4
A-293	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	Y3-N(CH ₃)-N=C(CH ₃)-Y4	8	1,54	354,2	353,3
A-294	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,59	354,0	353,5
A-295	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,61	354,0	353,5
A-296	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,40	340,0	339,4
A-297	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,55	300,0	299,4
A-298	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,58	300,0	299,4
A-299	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,30	286,0	285,4
A-300	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	2	2,76	314,0	313,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-301	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	2	2,77	314,0	313,4
A-302	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	2	2,51	300,0	299,4
A-303	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,47	325,9	325,3
A-304	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,73	339,9	339,4
A-305	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,50	379,8	379,4
A-306	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,24	395,8	395,4
A-307	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	5	3,97	395,8	395,4
A-308	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	3,70	353,8	353,3
A-309	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	3,94	369,8	369,8
A-310	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,09	403,8	403,3
A-311	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,32	369,9	369,5
A-312	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	5	4,05	369,9	369,5
A-313	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	3,77	327,9	327,4
A-314	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,03	343,9	343,9
A-315	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,17	377,9	377,4
A-316	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,34	369,9	369,5
A-317	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	Y3-C(OCF ₃)=CH-CH=CH-Y4	5	4,06	369,9	369,5
A-318	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	3,80	327,9	327,4
A-319	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,19	377,9	377,4
A-320	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,11	355,9	355,4
A-321	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,82	314,0	313,4
A-322	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,32	297,9	297,4
A-323	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,60	311,9	311,4
A-324	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	4,09	328,0	327,5
A-325	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,59	311,9	311,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-326	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,86	326,0	325,5
A-327	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,80	367,9	367,5
A-328	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,38	351,9	351,4
A-329	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,59	365,9	365,5
A-330	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,53	383,9	383,5
A-331	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,10	367,9	367,4
A-332	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,33	381,9	381,5
A-333	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	4,01	341,9	341,4
A-334	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	3,55	325,9	325,4
A-335	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	Y3-CH=CF-CH=CH-Y4	5	3,80	339,9	339,4
A-336	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,25	357,9	357,9
A-337	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	3,80	341,8	341,8
A-338	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCI-CH=CH-Y4	5	4,04	355,8	355,9
A-339	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,37	391,9	391,4
A-340	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	3,95	375,8	375,4
A-341	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	5	4,18	389,8	389,4
A-342	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	4,07	384,9	384,5
A-343	CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	2,99	286,9	286,4
A-344	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,27	300,9	300,4
A-345	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,57	314,9	314,4
A-346	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,54	314,9	314,4
A-347	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,80	328,9	328,5
A-348	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,29	312,9	312,4
A-349	2-metilciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,57	326,9	326,4
A-350	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,48	340,8	340,3

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-351	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	Y3-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y4	5	3,48	372,8	372,4
A-352	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,61	368,8	368,4
A-353	2-metilciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,86	382,8	382,5
A-354	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,80	396,8	396,4
A-355	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH-Y4	5	3,84	370,9	370,5
A-356	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,87	370,9	370,5
A-357	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	5	3,60	356,9	356,4
A-358	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,84	357,8	357,9
A-359	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,42	341,8	341,8
A-360	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,64	355,8	355,9
A-361	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,55	369,7	369,8
A-362	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,65	343,8	343,9
A-363	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,45	329,8	329,8
A-364	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	Cl	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	4,68	343,8	343,9
A-365	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	4,31	359,9	359,5
A-366	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	3,83	343,8	343,4
A-367	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	4,09	357,8	357,5
A-368	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	4,01	371,8	371,4
A-369	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	4,11	345,8	345,5
A-370	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	4,08	345,8	345,5
A-371	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	5	3,84	331,8	331,4
A-372	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	3,41	232,2	231,3
A-373	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	2,02	260,2	259,4
A-374	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	3	3,57	260,1	259,4
A-375	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	3	3,27	246,0	245,3

n. ^o	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-376	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	5	3,47	303,9	303,4
A-377	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CH ₃	H	H	H	5	3,36	273,9	273,4
A-378	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,25	273,9	273,4
A-379	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	5	3,50	303,9	303,4
A-380	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	H	H	H	5	3,39	273,9	273,4
A-381	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,28	273,9	273,4
A-382	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	5	3,22	289,9	289,4
A-383	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	H	H	H	5	3,05	260,0	259,4
A-384	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,00	259,8	259,4
A-385	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,43	287,9	287,4
A-386	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,46	287,9	287,4
A-387	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,17	273,9	273,4
A-388	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,64	302,3	301,4
A-389	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,47	288,3	287,4
A-390	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,93	316,4	315,5
A-391	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,75	302,3	301,4
A-392	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,90	316,4	315,5
A-393	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,71	302,3	301,4
A-394	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,13	286,3	285,4
A-395	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	2,99	272,2	271,4
A-396	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,43	300,3	299,4
A-397	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,27	286,3	285,4
A-398	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,32	314,3	313,3
A-399	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,17	300,2	299,3
A-400	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	8	1,37	291,2	290,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-401	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	5	2,96	276,9	276,3
A-402	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	8	1,35	291,2	290,4
A-403	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	5	3,17	316,9	316,3
A-404	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	8	1,84	321,2	320,4
A-405	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	OCH ₃	H	8	1,72	307,2	306,4
A-406	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	OCH ₃	H	8	1,83	321,2	320,4
A-407	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	OCH ₃	H	8	1,82	347,1	346,3
A-408	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	8	1,39	289,2	288,4
A-409	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	5	2,98	274,9	274,4
A-410	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	8	1,37	289,2	288,4
A-411	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	5	3,19	314,9	314,3
A-412	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,45	289,9	289,4
A-413	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,19	275,9	275,3
A-414	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,48	289,9	289,4
A-415	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,48	301,9	301,4
A-416	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,40	315,9	315,3
A-417	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,68	304,0	303,4
A-418	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,41	289,9	289,4
A-419	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,70	303,9	303,4
A-420	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,70	316,0	315,4
A-421	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,62	329,9	329,3
A-422	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,71	303,9	303,4
A-423	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,45	347,8	347,3
A-424	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,77	365,8	365,3
A-425	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,43	301,9	301,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-426	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,66	361,8	361,3
A-427	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,98	379,8	379,3
A-428	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	3,47	291,8	291,3
A-429	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	4,01	319,9	319,4
A-430	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	3,99	319,9	319,4
A-431	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	4,21	333,9	333,4
A-432	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	4,00	331,9	331,4
A-433	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	3,93	345,8	345,3
A-434	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	3,94	377,8	377,3
A-435	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	OCH ₃	H	5	4,23	395,8	395,3
A-436	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,31	273,9	273,4
A-437	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,43	287,9	287,4
A-438	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,80	301,9	301,4
A-439	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,69	302,3	301,4
A-440	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,92	315,9	315,5
A-441	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,58	299,9	299,4
A-442	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,47	313,8	313,4
A-443	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,62	328,3	327,3
A-444	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,64	360,3	359,4
A-445	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,94	377,8	377,4
A-446	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,55	287,9	287,4
A-447	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,54	287,9	287,4
A-448	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,79	301,9	301,4
A-449	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,30	285,9	285,4
A-450	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,58	299,9	299,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-451	CF ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,46	313,8	313,3
A-452	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	5	3,80	363,8	363,3
A-453	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,19	299,8	299,3
A-454	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,46	313,8	313,3
A-455	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,73	327,8	327,3
A-456	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,92	341,8	341,4
A-457	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,46	325,8	325,3
A-458	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,71	339,8	339,4
A-459	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,64	353,8	353,3
A-460	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,67	385,7	385,3
A-461	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	5	3,96	403,7	403,3
A-462	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	2,80	273,9	273,3
A-463	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,05	287,9	287,4
A-464	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,36	301,9	301,4
A-465	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,34	301,9	301,4
A-466	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,59	315,9	315,4
A-467	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,09	299,9	299,4
A-468	2-metilciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,38	313,9	313,4
A-469	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,35	359,8	359,3
A-470	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,66	377,8	377,3
A-471	CF ₃	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	2,84	371,3	370,4
A-472	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	3,90	403,3	402,4
A-473	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	3,21	421,3	420,4
A-474	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	3,11	359,4	358,5
A-475	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	2,68	343,3	342,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-476	CF ₃	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,66	359,2	358,3
A-477	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,96	409,2	408,3
A-478	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,92	347,3	346,4
A-479	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	2,91	345,3	344,5
A-480	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	2,88	345,3	344,5
A-481	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CONHCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	5	2,64	331,3	330,4
A-482	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,72	333,3	332,4
A-483	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,70	333,3	332,4
A-484	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	5	3,47	319,3	318,4
A-485	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,51	329,2	328,3
A-486	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,53	361,3	360,4
A-487	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,86	379,3	378,3
A-488	CF(CF ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	4,12	429,2	428,4
A-489	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,81	317,3	316,4
A-490	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,30	301,3	300,4
A-491	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,85	343,3	342,4
A-492	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,85	375,3	374,4
A-493	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,16	393,3	392,4
A-494	CF(CF ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,40	443,3	442,4
A-495	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,15	331,4	330,5
A-496	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,65	315,3	314,4
A-497	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,59	303,3	302,4
A-498	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,56	303,3	302,4
A-499	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,29	289,3	288,4
A-500	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,94	317,3	316,4

n. ^o	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-501	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,91	317,3	316,4
A-502	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,66	303,3	302,4
A-503	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	Cl	H	H	Cl	5	4,03	327,8	328,2
A-504	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	Cl	H	H	Cl	5	4,05	327,8	328,2
A-505	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	Cl	H	H	Cl	5	3,77	313,8	314,2
A-506	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	"	CH ₃	Y ³ -S-C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -Y ¹ (CH ₂) ₄	C-Y ¹	6	4,72	384,7	384,5
A-507	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	"	CH ₃	Y ³ -S-C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -Y ⁴ (CH ₂) ₄	C-Y ⁴	6	4,70	384,7	384,5
A-508	CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	Y ³ -S-C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -C ₁ -Y ⁴ (CH ₂) ₄	C-Y ⁴	6	4,49	370,7	370,5
A-509	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	4	3,34	310,2	309,4
A-510	CHF ₂	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	4	3,14	296,2	295,3
A-511	CH ₂ OCH ₃	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	4	2,89	290,2	289,4
A-512	CH ₂ CH ₂ CCH	CO	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	4	3,25	298,2	297,4
A-513	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	4	3,32	310,1	309,4
A-514	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	4	3,04	296,2	295,3
A-515	CH ₂ CH ₂ CCH	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	4	3,22	298,2	297,4
A-516	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	4	3,82	330,3	329,4
A-517	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4	4,16	330,3	329,5
A-518	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4	3,50	324,3	323,4
A-519	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4	3,30	310,2	309,4
A-520	CH ₂ OCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	4	3,04	304,3	303,4
A-521	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	4	3,92	317,9	317,4
A-522	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,19	331,9	331,5
A-523	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	4	3,11	296,2	295,3
A-524	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	4	2,88	282,2	281,3

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-525	CH ₂ OCH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	4	2,64	276,2	275,3
A-526	CH ₂ CH ₂ CCH	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	4	3,03	284,2	283,4
A-527	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	4	3,44	302,2	301,4
A-528	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	4	4,14	332,4	331,5
A-529	CH ₂ OCH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	4	3,05	306,2	305,4
A-530	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,36	288,2	287,4
A-531	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	4,05	318,3	317,4
A-532	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,41	312,2	311,3
A-533	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,23	298,2	297,3
A-534	CH ₂ OCH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	2,95	292,2	291,3
A-535	CH ₂ CH ₂ CCH	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,33	300,2	299,4
A-536	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	4	3,55	365,2	364,3
A-537	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	4	3,55	367,2	366,3
A-538	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,02	331,2	330,3
A-539	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,25	345,2	344,3
A-540	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,55	331,2	330,3
A-541	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	3,82	345,2	344,3
A-542	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,03	363,2	362,3
A-543	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,25	377,2	376,4
A-544	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,59	363,2	362,3
A-545	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	3,84	377,2	376,4
A-546	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,32	381,2	380,3
A-547	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,52	395,2	394,3
A-548	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,90	381,2	380,3
A-549	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	4,14	395,2	394,3

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-550	CF ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	3,71	341,2	340,4
A-551	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,11	305,2	304,4
A-552	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,35	319,3	318,4
A-553	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	3,89	319,3	318,4
A-554	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	CH ₃	H	4	4,34	319,3	318,4
A-555	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,56	333,3	332,4
A-556	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,86	319,3	318,4
A-557	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	4,13	333,3	332,4
A-558	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	3,86	303,2	302,4
A-559	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,10	317,2	316,4
A-560	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,35	303,2	302,4
A-561	ciclopropilo	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	4	3,64	317,2	316,4
A-562	CF ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	4	4,18	340,8	340,4
A-563	CF ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,42	326,8	326,3
A-564	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	OCH ₃	H	4	3,59	304,9	304,4
A-565	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,68	387,2	386,3
A-566	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,34	337,2	336,3
A-567	CF ₂ CF ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	H	4	3,74	393,2	392,4
A-568	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	4	3,44	362,2	361,3
A-569	CF ₃	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	4	3,41	330,2	329,3
A-570	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	4	3,25	302,2	301,4
A-571	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	OCH ₃	CH ₃	H	H	4	3,74	380,2	379,3
A-572	CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,70	288,8	288,3
A-573	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,94	302,8	302,4
A-574	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,97	302,8	302,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-575	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	3,18	316,8	316,4
A-576	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,73	300,8	300,4
A-577	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,89	328,8	328,3
A-578	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,97	360,7	360,3
A-579	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	3,28	378,7	378,3
A-580	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CONH ₂	H	H	4	2,81	324,8	324,3
A-581	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	4	3,24	349,2	348,3
A-582	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	4	3,25	347,3	346,3
A-583	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,39	369,2	368,3
A-584	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	H	4	3,40	343,2	342,3
A-585	CF ₂ CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	H	4	3,45	375,1	374,4
A-586	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	4,21	394,2	393,4
A-587	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,92	376,2	375,4
A-588	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,91	344,2	343,3
A-589	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,60	326,2	325,4
A-590	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	3,79	340,2	339,4
A-591	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,46	408,2	407,4
A-592	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,19	390,2	389,4
A-593	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,19	358,2	357,4
A-594	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	3,91	340,2	339,4
A-595	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	4,08	354,3	353,4
A-596	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	4,20	394,2	393,4
A-597	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,91	376,2	375,4
A-598	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,78	326,2	325,4
A-599	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,78	340,2	339,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-600	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,90	344,2	343,3
A-601	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	2,96	310,1	309,3
A-602	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	5	3,17	324,2	323,3
A-603	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,32	312,2	311,3
A-604	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,51	326,2	325,4
A-605	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,64	330,2	329,3
A-606	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,67	362,2	361,3
A-607	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,98	380,2	379,3
A-608	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,33	312,2	311,3
A-609	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,53	326,2	325,4
A-610	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,69	304,2	303,4
A-611	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,93	318,3	317,4
A-612	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	5	4,20	394,2	393,4
A-613	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	5	3,92	376,2	375,4
A-614	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	5	3,91	344,2	343,3
A-615	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	5	3,62	326,2	325,4
A-616	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	5	3,09	343,2	342,3
A-617	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	5	3,46	393,1	392,3
A-618	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	5	3,17	375,2	374,3
A-619	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	5	2,81	325,2	324,3
A-620	Cl	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,36	296,1	295,8
A-621	CHF ₂	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	1,43	325,1	324,4
A-622	CF ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	1,50	339,1	338,4
A-623	CF ₂ Cl	CO	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	5	1,56	359,0	358,8
A-624	CF ₂ CH ₃	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	1,43	325,1	324,4

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-625	CF ₂ Cl	CO	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	5	1,50	345,1	344,8
A-626	N(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,07	305,2	304,4
A-627	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,42	324,7	324,3
A-628	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,11	306,8	306,3
A-629	CF ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,32	320,8	320,3
A-630	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,47	356,7	356,3
A-631	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,77	374,7	374,3
A-632	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	11	3,14	299,2	298,4
A-633	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,72	313,2	312,4
A-634	ciclopropilo	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,24	297,2	296,4
A-635	CH ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,15	305,1	304,8
A-636	CH ₂ N(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,19	314,2	313,4
A-637	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	5	3,87	352,1	351,3
A-638	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	5	3,88	384,1	383,3
A-639	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	OCHF ₂	H	H	5	4,13	402,1	401,3
A-640	CF ₃	CO	C	C	C	C	CN	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,74	361,1	360,3
A-641	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	fenilo	H	H	5	4,06	363,1	362,4
A-642	Cl	CO	C	C	C	C	H	CN	CH ₃	H	5	3,13	291,1	290,8
A-643	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CN	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,72	335,2	334,4
A-644	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	fenilo	H	H	5	4,04	337,3	336,4
A-645	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	5	3,89	326,2	325,4
A-646	CH(CH ₃) ₂	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	H	5	3,31	301,2	300,4
A-647	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	H	5	3,26	327,1	326,3
A-648	CF ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,78	346,1	345,8
A-649	CF ₂ Cl	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,78	346,1	345,8

n.º	R ¹	X	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
A-650	CF ₃	CO	C	C	C	C	CF ₃	H	H	H	5	3,70	354,1	353,3
A-651	CH(CH ₃) ₂	CO	C	C	C	C	CF ₃	H	H	H	5	3,77	328,2	327,3
A-652	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	5	4,22	358,2	357,4
A-653	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	SCH ₃	NH ₂	H	5	3,40	348,1	347,4
A-654	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	5	3,12	311,2	310,3
A-655	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	5	3,43	329,2	328,3
A-656	CF ₂ CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	5	3,35	361,2	360,4
A-657	CF ₂ CF ₃	CO	C	C	C	C	H	N(CH ₃) ₂	H	H	5	3,78	379,2	378,3
A-658	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH ₂	CH ₂ -O-Y4	5	3,16	344,1	343,3
A-659	CHF ₂	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-CH ₂	CH ₂ -O-Y4	5	2,84	326,1	325,3
A-660	CF ₃	CO	N	C	C	C	-	N-pirolidinilo	CH ₃	CH ₃	5	3,95	370,2	369,4
A-661	CF ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCF ₃)-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	5	4,11	420,1	419,3
A-662	CF ₃	CO	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	5	3,22	337,1	336,3
A-663	SCH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	11	1,96	308,1	307,4
A-664	SF ₅	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	5	3,82	388,1	387,4
A-665	SF ₅	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	3,62	374,0	373,3
A-666	SO ₂ CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	5	2,73	326,1	325,4
A-667	CH ₂ CH ₃	SO ₂	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	8	1,43	332,1	331,4
A-668	CH ₂ CH ₂ CH ₃	SO ₂	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	8	1,51	346,1	345,5
A-669	CH ₂ CH ₂ CH ₃	SO ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	5	4,05	359,9	359,5
A-670	CH ₂ CH ₃	SO ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	8	1,51	346,1	345,5
A-671	CH(CH ₃) ₂	SO ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	8	1,58	360,1	359,5
A-672	CH(CH ₃) ₂	SO ₂	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	8	1,52	346,1	345,5
A-673	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	CS	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF ₃)-CH=CH-Y4	CH ₂ -O-Y4	9	1,54	408,1	407,5

Tabla A continuación (X=CO)

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-674	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-675	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-676	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-677	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-678	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-679	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-680	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-681	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-682	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-683	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-684	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-685	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-686	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-687	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-688	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-689	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-690	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-691	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-692	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-693	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-694	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-695	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-696	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G;16C
A-697	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G;16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-698	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G;16C
A-699	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-700	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-701	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-702	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-703	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-704	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-705	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-706	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-707	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-708	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-709	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 16C
A-710	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-711	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-712	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-713	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-714	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-715	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 16C
A-716	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G;16C
A-717	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	12F-G;16C
A-718	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-719	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-720	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-721	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-722	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-723	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-724	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-725	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 9A; C, D; 16C
A-726	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 16C
A-727	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 16C
A-728	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 16C
A-729	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-730	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-731	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-732	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-733	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-734	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-735	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-736	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-737	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-738	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-739	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-740	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 9A; C, D; 16C
A-741	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-742	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-743	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-744	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-745	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-746	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-747	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-748	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-749	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-750	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-751	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-752	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-753	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-754	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-755	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 9A, C, D; 16C
A-756	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-757	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-758	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 16C
A-759	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-760	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-761	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-762	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-763	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-764	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-765	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-766	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-767	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-768	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-769	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-770	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 9A, C, D; 16C
A-771	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 16C
A-772	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-773	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G;16C
A-774	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-775	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G;16C
A-776	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G;16C
A-777	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-778	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	12F-G;16C
A-779	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	12F-G;16C
A-780	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	12F-G;16C
A-781	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	13B;16C
A-782	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	13B;16C
A-783	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	13B;16C
A-784	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-785	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-786	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-787	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-788	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-789	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-790	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-791	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-792	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-793	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 1C; 16C
A-794	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-795	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 16C
A-796	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 16C
A-797	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-798	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	13B;16C
A-799	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	13B;16C
A-800	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	13B;16C
A-801	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-802	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-803	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-804	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-805	CF ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-806	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-807	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-808	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-809	CF ₂ H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-810	ciclopropilo	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-811	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-812	GFHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;9A;C;D;16C
A-813	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-814	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-815	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-816	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	13B;16C
A-817	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	13B;16C
A-818	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	13B;16C
A-819	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	13B;16C
A-820	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	13B;16C
A-821	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	13B;16C
A-822	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-823	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-824	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-825	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-826	CF ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-827	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-828	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-829	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-830	CF ₂ H	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-831	ciclopropilo	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-832	2-meticiclopropilo	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 1C; 16C
A-833	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;9A,C,D;16C
A-834	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-835	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-836	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;16C
A-837	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-838	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-839	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-840	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-841	CF ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-842	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-843	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-844	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-845	CF ₂ H	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-846	ciclopropilo	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-847	2-meticiclopropilo	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 1C; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ³	R ⁴	R ⁵	Métodos sint.
A-848	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G;9A,C,D;16C
A-849	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G;16C
A-850	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G;16C
A-851	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G;16C
A-852	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-853	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-854	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-855	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-856	CF ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-857	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-858	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-859	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-860	CF ₂ H	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-861	ciclopropilo	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-862	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-863	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G;9A,C,D;16C
A-864	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G;16C
A-865	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G;16C
A-866	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G;16C
A-867	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-868	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-869	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-870	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-871	CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-872	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-873	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-874	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-875	CF ₂ H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-876	ciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-877	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 1C; 16C
A-878	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 9A, C, D; 16C
A-879	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-880	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-881	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 16C
A-882	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-883	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-884	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-885	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-886	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-887	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-888	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-889	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-890	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-891	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-892	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-893	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 9A, C, D; 16C
A-894	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 16C
A-895	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 16C
A-896	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 16C
A-897	CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	1C; 3A-B; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-898	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	1C;3A-B, 16C
A-899	CH(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	H	H	1C;3A-B, 16C
A-900	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	1C;3A-B, 16C
A-901	CF ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-902	CF ₂ CHF ₂	C	N	C	C	H	-	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-903	CF ₂ CF ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-904	CF ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-905	CF ₂ H	C	N	C	C	H	-	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-906	ciclopropilo	C	N	C	C	H	-	H	H	1C;3A-B, 16C
A-907	2-metilciclopropilo	C	N	C	C	H	-	H	H	1C;3A-B, 16C
A-908	CFHCH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	9A,C,D;16C
A-909	N(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	H	H	3A-B, 16C
A-910	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	H	H	3A-B, 16C
A-911	CH ₂ NHCH ₃	C	N	C	C	H	-	H	H	3A-B, 16C
A-912	CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-913	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-914	CH(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-915	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-916	CF ₂ CHF ₂	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-917	CF ₂ CF ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	20A-D; 3A-B, 16C	
A-918	CF ₂ CH ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	20A-D; 3A-B, 16C	
A-919	CF ₂ H	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	20A-D; 3A-B, 16C	
A-920	ciclopropilo	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-921	2-metilciclopropilo	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	1C;3A-B, 16C	
A-922	CFHCH ₃	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	9A,C,D;16C	

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-923	N(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	Y ³ -CH=CH-CH=CH-Y ⁴		3A-B, 16C
A-924	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	N	C	C	H	-	Y ³ -CH=CH-CH=CH-Y ⁴		3A-B, 16C
A-925	CH ₂ NHCH ₃	C	N	C	C	H	-	Y ³ -CH=CH-CH=CH-Y ⁴		3A-B, 16C
A-926	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-927	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-928	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-929	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-930	CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-931	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-932	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-933	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-934	CF ₂ H	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-935	ciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-936	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-937	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-938	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-939	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-940	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-941	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-942	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-943	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-944	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-945	CF ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-946	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-947	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-948	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-949	CF ₂ H	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-950	ciclopropilo	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C; 3A-B, 16C
A-951	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	1C; 3A-B, 16C
A-952	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	3A-B; 9A, C, D; 16C
A-953	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-954	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-955	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-956	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-957	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-958	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-959	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-960	CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	20A-D; 12-G, 16C	
A-961	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	20A-D; 12-G, 16C	
A-962	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	20A-D; 12-G, 16C	
A-963	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	20A-D; 12-G, 16C	
A-964	CF ₂ H	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	20A-D; 12-G, 16C	
A-965	ciclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-966	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-967	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	12F-G; 9A, C, D; 16C	
A-968	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	12-G, 16C	
A-969	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	12-G, 16C	
A-970	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-Y ₄	12-G, 16C	
A-971	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄	1C; 12-G, 16C	
A-972	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄	1C; 12-G, 16C	

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-973	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-974	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-975	CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-976	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-977	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-978	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-979	CF ₂ H	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-980	ciclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-981	2-meticiclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-982	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		12F-G;9A,C,D;16C
A-983	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		12-G, 16C
A-984	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		12-G, 16C
A-985	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		12-G, 16C
A-986	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-987	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-988	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-989	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-990	CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-991	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-992	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-993	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-994	CF ₂ H	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		20A-D; 12-G, 16C
A-995	ciclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-996	2-meticiclopropilo	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		1C; 12-G, 16C
A-997	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ₄		12G; 9A,C,D;16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-998	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -Y ₄	H	12-G, 16C
A-999	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -Y ₄	H	12-G, 16C
A-1000	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -Y ₄	H	12-G, 16C
A-1001	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1002	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1003	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1004	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1005	CF ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1006	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1007	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1008	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1009	CF ₂ H	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1010	ciclopropilo	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1011	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1012	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	3A-B; 9A,C,D; 16C
A-1013	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1014	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1015	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CONHCH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1016	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1017	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1018	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1019	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1020	CF ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1021	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1022	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	20A-D; 3A-B, 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1023	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1024	CF ₂ H	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1025	ciclopropilo	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C; 3A-B, 16C
A-1026	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1C; 3A-B, 16C
A-1027	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	12F-G; 9A, C, D; 16C
A-1028	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	3A-B, 16C
A-1029	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	3A-B, 16C
A-1030	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	3A-B, 16C
A-1031	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1032	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1033	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1034	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1035	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1036	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1037	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 20A-D; 16C
A-1038	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B; 20A-D; 16C
A-1039	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-1040	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-1041	CF ₂ Cl	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1042	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1043	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1044	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1045	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1046	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1047	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1048	CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1049	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1050	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1051	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1052	CF ₂ H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1053	ciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1054	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1055	CF ₂ Cl	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1056	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1057	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1058	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1059	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1060	CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1061	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1062	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1063	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1064	CF ₂ H	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1065	ciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1066	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1067	CF ₂ Cl	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1068	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1069	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1070	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1071	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1072	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C

n. ^o	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1073	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1074	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1075	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1076	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1077	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1078	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1079	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1080	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1081	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1082	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1083	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1084	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1085	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1086	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1087	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1088	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1089	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1090	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 1C; 16C
A-1091	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1092	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1093	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1094	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1095	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1096	CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1097	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C

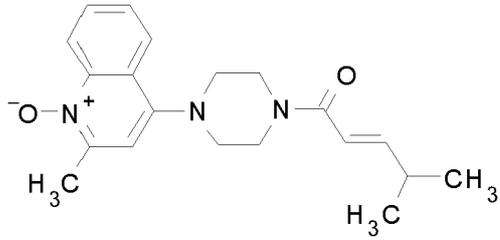
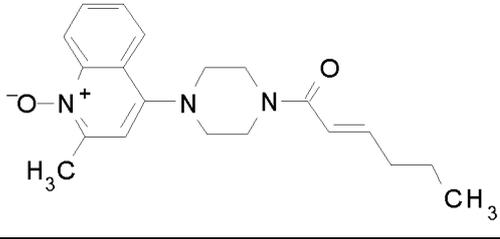
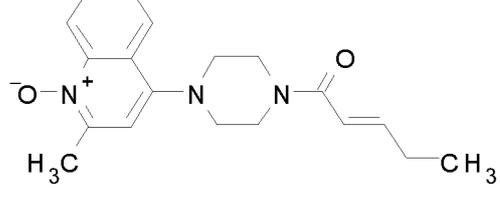
n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1098	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1099	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1100	CF ₂ H	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1101	ciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1102	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 1C; 16C
A-1103	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1104	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1105	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1106	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1107	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1108	CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1109	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1110	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1111	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1112	CF ₂ H	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1113	ciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1114	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	1C;3A-B, 16C
A-1115	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-1116	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1117	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1118	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	3A-B, 16C
A-1119	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1120	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C
A-1121	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C
A-1122	CH(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1123	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C
A-1124	CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1125	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1126	CF ₂ CF ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1127	CF ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1128	CF ₂ H	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1129	ciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C
A-1130	2-metilciclopropilo	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	1C;3A-B, 16C
A-1131	CFHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	12F-G;9A,C,D;16C
A-1132	N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	3A-B, 16C
A-1133	CH ₂ N(CH ₃) ₂	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	3A-B, 16C
A-1134	CH ₂ NHCH ₃	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	3A-B, 16C
A-1135	CF ₂ Cl	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1136	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1137	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1138	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1139	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1140	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1141	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1142	SF ₅	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-1143	SF ₅	C	C	C	C	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	13B;20A-D;16C
A-1144	SF ₅	C	C	C	C	H	COCH ₂ CH ₃	H	H	12G; 20A-D; 16C
A-1145	SF ₅	C	C	C	C	H	COCH ₃	CH ₃	H	12G; 20A-D; 16C
A-1146	SF ₅	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1147	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C

n.º	R ¹	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos sint.
A-1148	SF ₅	C	C	C	C	H	SCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1149	SF ₅	C	C	C	C	H	NHCOCH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1150	SF ₅	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1151	SF ₅	C	C	C	C	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1152	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1153	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12F-G; 20A-D; 16C
A-1154	SF ₅	C	C	C	C	H	OCH ₂ -ciclopropilo	H	H	12F-G; 20A-D; 16C
A-1155	SF ₅	C	C	C	C	H	SCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1156	SF ₅	C	C	C	C	H	SCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 3A-B, 16C
A-1157	CH ₃	C	C	C	C	H	OCH ₃	CH ₃	H	12G; 1C; 16C
A-1158	CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	16B; 1C; 16C
A-1159	CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	16B; 1C; 16C
A-1160	CF ₂ CHF ₂	C	C	C	C	CH ₃	CH ₃	H	H	16B; 12A-E; 16C
A-1161	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	C	C	C	H	CF ₃	H	H	12G; 1C; 16C
A-1162	CF ₃	C	C	C	C	H	COCH ₃	H	H	12G; 12A-E; 16C

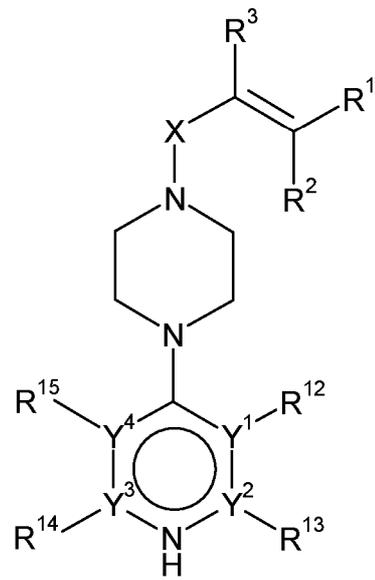
Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la Tabla A anterior en la que X = SO₂ en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la Tabla A en la que X = CS en lugar de CO si no está ya contenido en la tabla A.

- 5 Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada compuesto de la Tabla A anterior y cada análogo, en el que X = SO₂ o en el que X = CS en forma de su N-óxido de piridina, tales como los N-óxidos de piridina mostrados en la tabla a continuación:

n.º	Estructura	HPLC	Tr	m/z	PM
Aa-1		5	3,110	339,8	339,4
Aa-2		5	3,133	339,9	339,4
Aa-3		5	2,874	325,8	325,4

- 10 La Tabla B proporciona a continuación para cada uno de los compuestos sintetizados de fórmula (B) la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramo/mol), la señal EM observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número de método de HPLC como se describe en el párrafo C anterior ("Analíticos: Métodos de HPLC") usados para el análisis. En la Tabla B - en caso de una formación de anillo entre Y³ e Y⁴ por los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ - en las columnas para R¹⁴ y R¹⁵ los símbolos Y3 e Y4 indican los átomos átomos en el anillo Y³ e Y⁴ en la fórmula (B) a la que los sustituyentes respectivos se unen.

15



Fórmula (B)

Tabla B

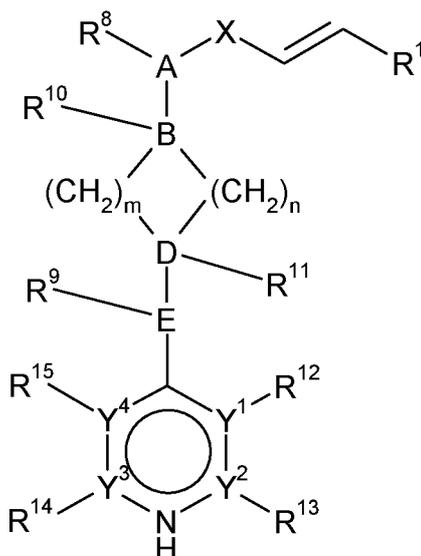
n.º	R ¹	R ²	R ³	X	V1	Y ²	Y ³	Y ⁴	R12	R13	R14	R15	HPLC	Tr	m/z	PM
B-1	CH ₃	NH ₂	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,24	312,1	310,4
B-2	H	CF ₂ CF ₃	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,79	400,1	399,4
B-3	H	CF ₂ CF ₃	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,73	386,1	385,3
B-4	H	CF ₂ CHF ₂	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,44	382,1	381,4
B-5	H	CF ₂ Cl	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,40	352,1	351,8
B-6	CH ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	2	2,56	329,9	329,8
B-7	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,27	302,0	301,8
B-8	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,17	315,8	315,8
B-9	CH ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	2	2,37	330,0	329,8
B-10	CH ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	2,27	310,0	309,4
B-11	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,39	324,2	323,4
B-12	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	4,51	338,2	337,5
B-13	Fenilo	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	Y3-CH=CCl-CH=CH-Y4	2	3,04	391,9	391,9
B-14	H	CH ₂ Cl	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,37	315,7	315,8
B-15	CF ₃	CH ₃	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,63	330,2	329,3
B-16	CF ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	CH ₃	CH ₃	H	4	3,43	328,2	327,3
B-17	CF ₃	H	CH ₃	CO	C	C	C	C	H	OCH ₃	H	H	4	3,62	330,2	329,3
B-18	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,14	296,2	295,7
B-19	H	N(CH ₃) ₂	H	CO	C	C	C	C	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,07	305,2	304,4

La Tabla C proporciona a continuación para cada uno de los compuestos sintetizados de fórmula (C) la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramo/mol), la señal EM observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número de método de HPLC como se describe en el párrafo C anterior ("Analíticos: Métodos de HPLC") usados para el análisis. A partir del compuesto C-98 hasta el final de la tabla se identifican los métodos mediante los cuales se sintetizan los compuestos, haciendo referencia a las etapas de síntesis descritas en los ejemplos de síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de Síntesis").

5

10

En la Tabla C - en el caso de una formación de anillo entre Y³ e Y⁴ por los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ - en las columnas para R¹⁴ y R¹⁵ los símbolos Y³ e Y⁴ indican los átomos en el anillo Y³ e Y⁴ en fórmula (C) a la que los sustituyentes respectivos se unen. Si un compuesto contiene un centro quiral, la configuración absoluta del compuesto sintetizado se indica en la columna R/S.



Fórmula (C)

Tabla C (X = CO)

n. ^o	R ¹	A	R ⁰	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
C-1	CH(CH ₃) ₂	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	10	3,32	324,0	323,4	
C-2	CH(CH ₃) ₂	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,28	338,0	337,5	
C-3	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,32	338,0	337,5	
C-4	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,17	324,0	323,4	
C-5	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,31	338,0	337,5	
C-6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,34	338,0	337,5	
C-7	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,34	338,0	337,5	
C-8	CH ₂ CH ₃	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	3,88	310,0	309,4	
C-9	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	3,94	310,0	309,4	
C-10	CH ₂ CH ₃	-	N	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,01	324,0	323,4	
C-11	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,06	324,0	323,4	
C-12	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,06	324,0	323,4	
C-13	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,76	323,8	323,4	
C-14	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,76	323,8	323,4	
C-15	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,69	323,8	323,4	
C-16	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,86	337,8	337,5	
C-17	CH(CH ₃) ₂	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,78	337,8	337,5	
C-18	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,78	323,8	323,4	
C-19	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,78	323,8	323,4	
C-20	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,71	323,8	323,4	
C-21	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,80	337,8	337,5	
C-22	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	3	1	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,55	309,8	309,4	
C-23	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,55	309,8	309,4	
C-24	CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,57	323,8	323,4	
C-25	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	C	H	N	N	-	-	-	1	2	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,60	309,9	309,4	

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
C-26	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,79	323,8	323,4
C-27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,72	309,7	309,4
C-28	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,54	295,7	295,4
C-29	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,69	309,7	309,4
C-30	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,52	295,7	295,4
C-31	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,29	295,9	295,4
C-32	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	H	H	5	3,28	258,9	258,4
C-33	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	H	H	5	3,31	258,9	258,4
C-34	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	H	H	5	3,02	244,9	244,3
C-35	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,78	323,9	323,4
C-36	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,58	309,9	309,4
C-37	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,81	323,9	323,4
C-38	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,30	295,6	295,4
C-39	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,52	309,9	309,4
C-40	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,72	308,9	308,4
C-41	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,73	308,9	308,4
C-42	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	5	3,48	294,9	294,4
C-43	CH ₂ CH ₃	-	-	C	H	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	9	1,25	309,2	308,4
C-44	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	C	H	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	9	1,38	323,2	322,4
C-45	CH(CH ₃) ₂	-	-	C	H	N	-	-	-	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	9	1,36	323,2	322,4
C-46	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,52	288,0	287,4
C-47	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,17	274,0	273,4
C-48	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,45	288,0	287,4
C-49	CF ₃	-	-	N	-	N	-	-	-	3	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	H	H	5	3,29	313,9	313,3
C-50	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	4	3,89	338,0	337,5

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
C-51	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,98	352,0	351,5
C-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,92	338,0	337,5
C-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	4,02	352,0	351,5
C-54	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,67	324,0	323,4
C-55	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	CH ₃	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,77	338,0	337,5
C-56	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y ₃ -S-C(CH ₃)=C(C ₃)-Y ₄		3	3,87	330,9	330,5
C-57	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y ₃ -S-C(CH ₃)=C(C ₃)-Y ₄		3	3,90	330,9	330,5
C-58	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	N	C	C	C	-	H	Y ₃ -S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-Y ₄		3	3,58	316,9	316,4
C-59	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		3	4,00	323,9	323,4
C-60	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,58	323,8	323,4
C-61	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,46	309,9	309,4
C-62	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,72	337,9	337,5
C-63	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,60	324,0	323,4
C-64	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,77	323,9	323,4
C-65	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,59	323,9	323,4
C-66	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,77	337,9	337,5
C-67	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,63	323,9	323,4
C-68	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,63	323,9	323,4
C-69	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,78	323,9	323,4
C-70	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,35	309,9	309,4
C-71	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,55	309,9	309,4
C-72	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,39	309,9	309,4
C-73	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,59	324,0	323,4
C-74	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,74	337,9	337,5
C-75	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄		4	3,78	338,0	337,5

n. ^o	R ¹	A	R ⁶	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
C-76	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,46	309,9	309,4
C-77	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,61	323,9	323,4
C-78	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,80	337,9	337,5
C-79	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,82	337,9	337,5
C-80	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,49	309,9	309,4
C-81	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,49	309,9	309,4
C-82	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,37	309,9	309,4
C-83	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,55	323,9	323,4
C-84	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	S	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,54	323,9	323,4
C-85	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,55	323,9	323,4
C-86	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	S	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,25	295,6	295,4
C-87	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	R	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,25	295,9	295,4
C-88	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	R	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,41	309,9	309,4
C-89	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	N	-	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,40	310,9	310,4
C-90	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,41	295,9	295,4
C-91	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,51	309,9	309,4
C-92	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,38	295,8	295,4
C-93	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,49	309,9	309,4
C-94	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	N	-	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,62	324,9	324,4
C-95	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	N	-	N	H	2	2	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,64	324,9	324,4
C-96	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	4	3,17	281,7	281,4
C-97	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	-	C	C	C	C	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH-Y4	5	3,11	295,9	295,4

Tabla C continuación (X = CO; Y¹, Y², Y³, Y⁴ = C)

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-98	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-99	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-100	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-101	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-102	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-103	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-104	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-105	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-106	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-107	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-108	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-109	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-110	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-111	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-112	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-113	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-114	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-115	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-116	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-117	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-118	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-119	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-120	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-121	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-122	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-123	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-124	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-125	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-126	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-127	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-128	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-129	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-130	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-131	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-132	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-133	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-134	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-135	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-136	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-137	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-138	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-139	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-140	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-141	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-142	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-143	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-144	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-145	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-146	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-147	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-148	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-149	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-150	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-151	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-152	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-153	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-154	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-155	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-156	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-157	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-158	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-159	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-160	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-161	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-162	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-163	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-164	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-165	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-166	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-167	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-168	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-169	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-170	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-171	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-172	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-173	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-174	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-175	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-176	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-177	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-178	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-179	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-180	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-181	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-182	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-183	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-184	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-185	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-186	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-187	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-188	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-189	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-190	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-191	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-192	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-193	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-194	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-195	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-196	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H

n.º	R ¹	A	R ^B	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-197	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-198	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-199	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 6A-B; 20H
C-200	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-201	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-202	CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-203	CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-204	CF ₂ CHF ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-205	CF ₂ CF ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-206	CF ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-207	ciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-208	2-metilciclopropilo	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-209	CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-210	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-211	CH(CH ₃) ₂	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-212	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 6A-B; 20H
C-213	CF ₂ Cl	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-214	SF ₅	-	-	N	-	C	H	N	H	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 6A-B; 20H
C-215	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-216	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-217	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-218	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-219	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-220	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-221	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-222	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-223	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-224	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-225	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-226	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-227	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-228	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-229	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-230	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-231	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-232	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-233	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-234	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-235	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-236	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-237	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-238	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-239	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-240	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-241	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-242	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-243	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-244	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-245	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-246	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁶	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-247	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-248	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-249	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-250	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-251	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-252	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1 A; 14A; 20H
C-253	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	2	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-254	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-255	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-256	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-257	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-258	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-259	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-260	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-261	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-262	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-263	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-264	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-265	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-266	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-267	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-268	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-269	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-270	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-271	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-272	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-273	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-274	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-275	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-276	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-277	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-278	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-279	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-280	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-281	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-282	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-283	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-284	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-285	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-286	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-287	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-288	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-289	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-290	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-291	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-292	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	1	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-293	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-294	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-295	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-296	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H

n.º	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-297	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-298	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-299	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-300	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-301	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-302	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-303	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-304	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-305	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-306	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-307	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-308	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-309	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-310	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-311	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-312	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-313	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-314	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-315	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-316	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-317	CF ₂ Cl	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-318	SF ₅	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-319	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-320	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-321	CF ₂ CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	20A-D; 1A; 14A; 20H

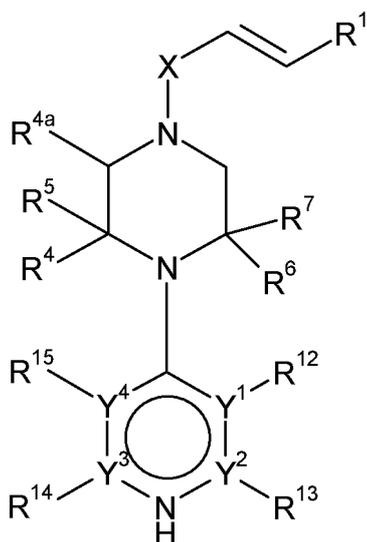
n. ^o	R ¹	A	R ⁸	B	R ¹⁰	D	R ¹¹	E	R ⁹	m	n	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	Métodos Sint.
C-322	CF ₂ CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-323	CF ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-324	ciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-325	2-metilciclopropilo	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-326	CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-327	(CH ₂) ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-328	CH(CH ₃) ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-329	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	1C; 1A; 14A; 20H
C-330	CF ₃	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H
C-331	CHF ₂	N	H	C	H	N	-	-	-	1	3	RS	H	OCH ₃	CH ₃	H	20A-D; 1A; 14A; 20H

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la Tabla C en la que X = SO₂ en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la Tabla C en la que X = CS en lugar de CO.

5 Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada compuesto de la Tabla C anterior y cada uno de los análogos en los que X = SO₂ o X = CS, en forma de su N-óxido de piridina.

La Tabla D proporciona a continuación para cada uno de los compuestos sintetizados de fórmula (D) la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramo/mol), la señal EM observada (m/z), el tiempo de retención de HPLC (Tr) en minutos, y el número de método de HPLC como se describe en el párrafo C anterior ("Analíticos: Métodos de HPLC") usados para el análisis. A partir del compuesto D-61 hasta el final de la tabla se identifican los métodos mediante los cuales se sintetizan los compuestos, haciendo referencia a las etapas de síntesis descritas en los ejemplos de síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de Síntesis"). En la Tabla D - en el caso de una formación de anillo entre Y³ e Y⁴ los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ - en las columnas para R¹⁴ y R¹⁵ los símbolos Y³ e Y⁴ indican los átomos en el anillo Y³ e Y⁴ en fórmula (D) a la que los sustituyentes respectivos se unen. Si un compuesto contiene un centro quiral, se da la configuración absoluta del enantiómero (R/S). Si la piperazina contiene un centro quiral, "R" y "S" indica la configuración absoluta de ese centro quiral, el valor "RS" significa que el racemato está presente. Si se presentan dos centros quirales en la piperazina, se indica un enantiómero específico o se indica una mezcla de enantiómeros específicos. Si R¹ contiene un centro quiral, están presentes ambos isómeros con respecto a este centro quiral.

20



Fórmula (D)

Tabla D (X = CO, Y¹, Y², Y³, Y⁴ = C)

n. ^o	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ^{4a}	R ⁶	R ⁷	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
D-1	CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	4,01	378,3	377,4
D-2	CF ₂ CHF ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,64	360,3	359,4
D-3	CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,61	328,3	327,3
D-4	CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	4,01	316,3	315,5
D-5	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,70	302,3	301,4
D-6	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,75	302,3	301,4
D-7	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,39	288,3	287,4
D-8	ciclopropilo	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	3,42	300,3	299,4
D-9	PI-CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	CH ₃	H	5	4,34	428,3	427,4
D-10	CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,73	364,2	363,3
D-11	CF ₂ CHF ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,39	346,2	345,3
D-12	CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,36	314,2	313,3
D-13	CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,68	302,3	301,4
D-14	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,42	288,3	287,4
D-15	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,46	288,3	287,4
D-16	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,16	274,2	273,4
D-17	ciclopropilo	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	3,17	286,2	285,4
D-18	PI-CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	H	H	5	4,00	414,2	413,3
D-19	CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	4,09	430,2	429,4
D-20	CF ₂ CHF ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	3,79	412,3	411,4
D-21	CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	3,79	380,3	379,4
D-22	CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	4,07	368,3	367,5
D-23	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	3,85	354,3	353,5
D-24	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	3,87	354,3	353,5
D-25	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y3-CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y4	H	5	3,61	340,3	339,4

n.º	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	R ⁶	R ⁷	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	T _r	m/z	PM
D-26	ciclopropilo	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y ₃ -CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y ₄	5	3,61	352,3	351,4
D-27	D-CF ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y ₃ -CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=C(OCH ₃)-CH=CH-Y ₄	5	4,31	480,3	479,4
D-28	CH(CH ₃) ₂	H	H		CH ₂	H	SS	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	5	3,98	336,0	335,4
D-29	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H		CH ₂	H	SS	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	4,01	336,0	335,4
D-30	CH ₂ CH ₃	H	H		CH ₂	H	SS	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	3	3,71	322,0	321,4
D-31	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,07	352,0	351,5
D-32	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,09	352,0	351,5
D-33	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,85	337,9	337,5
D-34	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	R	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,74	338,0	337,5
D-35	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,97	338,0	337,5
D-36	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	R	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,80	338,0	337,5
D-37	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	4,00	337,9	337,5
D-38	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	R	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,55	323,9	323,4
D-39	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	CH ₃	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,75	323,9	323,4
D-40	CH(CH ₃) ₂	H	H		CH ₂	H	SS	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,49	321,8	321,4
D-41	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H		CH ₂	H	SS	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,88	322,0	321,4
D-42	CH ₂ CH ₃	H	H		CH ₂	H	SS	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,59	308,0	307,4
D-43	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,97	338,0	337,5
D-44	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,99	338,0	337,5
D-45	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	RS, SR	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,75	323,9	323,4
D-46	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,87	324,0	323,4
D-47	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	R	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,87	324,0	323,4
D-48	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,90	323,9	323,4
D-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	R	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,90	323,9	323,4
D-50	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	S	H	H	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	Y ₃ -CH=CH-CH=CH-Y ₄	4	3,65	309,9	309,4

n. ^o	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ^{4a}	R ⁶	R ⁷	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	HPLC	Tr	m/z	PM
D-51	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	R	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	3,65	309,9	309,4
D-52	CF ₃	H	H	H	Oxo		-	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	9	1,16	350,1	349,3
D-53	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Oxo		-	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,56	324,1	323,4
D-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	Oxo		-	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,56	324,1	323,4
D-55	CH ₂ CH ₃	H	H	H	Oxo		-	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	8	1,46	310,1	309,4
D-56	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,73	401,7	401,4
D-57	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	5	3,70	421,7	421,4
D-58	CF ₂ CF ₃	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	4,04	451,7	451,4
D-59	CF ₂ CHF ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,76	433,7	433,4
D-60	CHF ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	RS	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	5	3,46	383,7	383,4

n.º	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ^{4a}	R ⁶	R ⁷	R/S	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	n.º
D-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-62	CH ₃	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-63	CF ₃	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-65	CH ₃	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-66	CF ₃	H	H	H	C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-67	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-68	CH ₃	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-69	CF ₃	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-70	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-71	CH ₃	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-72	CF ₃	H	H	H	CH ₂ C(O)OCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-73	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-74	CH ₃	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-75	CF ₃	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-76	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-77	CF ₃	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-78	CH ₃	H	H	H	COOH	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-79	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-80	CH ₃	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-81	CF ₃	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-82	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-83	CF ₃	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-84	CH ₃	H	H	H	CONH ₂	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-85	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-86	CH ₃	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-87	CF ₃	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-88	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-89	CF ₃	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-90	CH ₃	H	H	H	CONHCH ₃	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-91	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂ OH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-92	CH ₃	H	H	H	CH ₂ OH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-93	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	H	RS	H	CH ₃	H	H	6A,B;6C
D-94	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂ OH	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C
D-95	CF ₃	H	H	H	CH ₂ OH	H	RS	H	CH ₃	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		6A,B;6C

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la Tabla D anterior en la que X = SO₂ en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la Tabla D en la que X = CS en lugar de CO.

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada compuesto de la Tabla D anterior y cada uno de los análogos en los que $X = SO_2$ o $X = CS$, en forma de su N-óxido de piridina.

E. Ejemplos biológicos: Actividad contra *Ascaridia galli* y *Oesophagostomum dentatum*.

5 Los efectos antihelmínticos de los compuestos de la presente invención se ensayaron *in vitro* usando fases larvianas del intestino de dos especies de nematodos parasitarios: *Ascaridia galli* (ascáride intestinal de gallinas), fase larvaria 3 ("L3"); y *Oesophagostomum dentatum* (gusano nodular porcino), fases de larva 3 y 4 ("L3" y "L4" respectivamente). Cuando se llevaron a cabo estos experimentos, se prepararon y se incubaron soluciones en
10 DMSO de diversas concentraciones de compuestos de la presente invención en placas de microtitulación de 96 pocillos. Después, los parásitos se distribuyeron a 20 larvas por pocillo. Los efectos antihelmínticos se clasificaron con inspección microscópica. La inspección microscópica incluyó evaluar la mortalidad, el daño, la motilidad, el avance del desarrollo y la captación de rojo neutro por las larvas, en comparación con un control de DMSO. Los efectos antihelmínticos se definieron mediante la concentración eficaz mínima ("CEM"), que es la concentración por
15 la que al menos una de las larvas muestra mortalidad, daño, cambios en la motilidad, cambios en el avance del desarrollo o no captación de rojo neutro. Los siguientes compuestos mostraron actividad contra uno o ambos de los nematodos con una CEM de 50 μM o menor: A-1 - A-4, A-6 - A-10, A-12 - A-17, A-19 - A-24, A-26, A-31, A-33, A-36 - A-47, A-49 - A-59, A-61 - A-86, A-88 - A-93, A-95 - A-109, A-111, A-113, A-116, A-118 - A-121, A-123, A-126 - A-128, A-130, A-133, A-135, A-136, A-138, A-140, A-142, A-143, A-145, A-146, A-148 - A-160, A-162 - A-165, A-169, A-172, A-173, A-175, A-178, A-179, A-181 - A-196, A-198 - A-206, A-208 - A-220, A-222 - A-293, A-297 - A-311, A-313 - A-315, A-318 - A-326, A-328, A-333 - A-341, A-343 - A-351, A-353, A-354, A-359, A-361, A-363, A-365, A-367, A-368, A-370 - A-404, A-405 - A-406, A-408 - A-427, A-429, A-431, A-433 - A-452, A-454 - A-456, A-458 - A-473, A-475 - A-479, A-483, A-485 - A-502, A-506, A-507, A-509 - A551, A-553, A-554, A-556 - A-558, A-560, A-562 - A-575, A-577 - A-625, A-627 - A-634, A-637 - A-643, A-645 - A-665, A-667 - A-672, B-2 - B-5, B-7, B-8, B-11 - B-18, C-1 - C-
20 14, C-18 - C-25, C-27 - C-37, C-39 - C-43, C-45, C-49 - C-72, C-76 - C-83, C-86 - C-88, C-90, C-92, D1 - D-17, D-19 - D-28, D-31 - D-33, D-35, D-37, D-39 - D-60, Aa-1 - Aa-3.

F Ejemplos de formulación

30 Formulación A: Suspensión al 5 %:

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

35 Formulación B: Suspensión al 0,5 %:

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

40 Formulación C: Solución al 5 %:

Se disolvieron 0,25 g del Compuesto C (un compuesto de acuerdo con esta invención, pero que puede ser cualquier compuesto en línea con la invención) en 1-metil-2-pirrolidiona (3.25 ml). Se añadieron 1,2-propanodiol (0.75 ml) y agua hasta que se alcanzó un volumen total de 5,0 ml para dar una solución homogénea con un contenido en peso del 5 % del compuesto C.

50 Las formulaciones pueden usarse entre otras cosas para la administración parenteral y oral a animales, por ejemplo ovejas o ganado.

Definiciones

55 El término "alquilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o cadena ramificada (es decir, un sustituyente que contiene solamente carbono e hidrógeno) que a menos que se especifique lo contrario, contiene normalmente de 1 a 6 átomos de carbono, e incluso más normalmente de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, hexilo y octilo. Por ejemplo la expresión "alquilo C₁-C₆" incluye pero sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, n-hexilo, *iso*-hexilo.

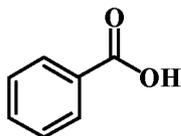
65 El término "alqueno" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces ya menos que se especifique lo contrario, contiene normalmente de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más normalmente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, etenilo (vinilo); 2-propenilo; 3-propenilo; 1,4-pentadienilo; 1,4-butenilo; 1-butenilo; 2-butenilo; 3-butenilo; y 2-hexenilo.

El término "alquínilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y a menos que se especifique lo contrario, normalmente de 2 a 6 átomos, incluso más normalmente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de dichos sustituyentes, incluyen etínilo, 2-propínilo, 3-propínilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 2-hexínilo.

5 El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado, cíclico (es decir, un sustituyente que contiene solamente carbono e hidrógeno) que a menos que se especifique lo contrario contiene normalmente de 3 a 8 átomos de carbono. El ciclo o anillo en el sustituyente "cicloalquilo" puede formarse por todos los átomos de carbono del sustituyente, o puede formarse por algunos, pero
10 no todos los átomos de carbono del sustituyente. En este último caso, el sustituyente puede conectarse a un átomo de carbono, que es parte de un ciclo o que no es parte de un ciclo. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo.

15 El término "halógeno" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un radical de flúor ("flúor", que puede indicarse como F), un radical de cloro ("cloro", que puede indicarse como Cl), un radical de bromo ("bromo", que puede indicarse como Br) o un radical de yodo ("yodo", que puede indicarse como I). Normalmente, se prefiere flúor o cloro.

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

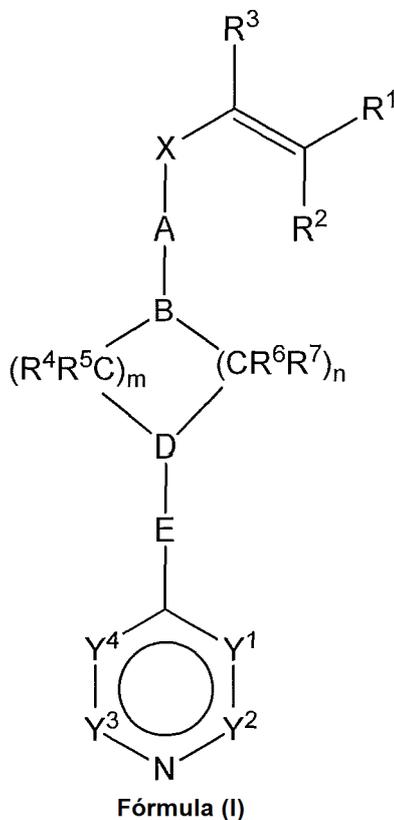


25 Cuando se usa una fórmula química para describir un componente divalente (o "enlazante") entre otros dos componentes de una estructura química representada (los componentes derecho e izquierdo), el guion izquierdo del componente de enlace indica la parte del componente de enlace que está unida al componente izquierdo en la estructura representada. El guion derecho, por otra parte, indica la porción del componente de enlace que está unida
30 al componente correcto en la estructura representada.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para significar que el sustantivo modificado es apropiado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal, solvato, N-óxido, compuesto activo o excipiente, se caracteriza la sal, solvato, N-óxido, compuesto activo o excipiente como
35 que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no dañino para el animal receptor deseado, por ejemplo, en la medida en que el o los beneficios compensen el o los efectos perjudiciales.

REIVINDICACIONES

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

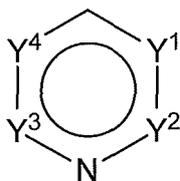


5

en la que

- 10 R^1 es halógeno, amino, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquenilcarbonilo C_2-C_6 , SF_5 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , en donde cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituye con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, R^2 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di-(alquil C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquenilcarbonilo C_2-C_6 , en donde cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituye con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R^2 es hidrógeno,
- 20 R^3 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno,
 R^4 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 , preferentemente hidrógeno,
 R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 ,
 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, hidroxil, alquiloxi C_1-C_6 , fenilalquiloxi C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , tiolalquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilalquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonilo C_1-C_6 , alquiloxicarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilaminocarbonil C_1-C_6 -(alquilo C_1-C_6), di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_6)aminocarbonil (alquilo C_1-C_6), alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6 -amino alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxil, alquiloxi o cicloalquilo C_1-C_6 ,
- 30 R^7 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo C_1-C_6 ,
o R^6 y R^7 representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxo o R^6 o R^7 se unen junto con R^4 o R^5 para formar un grupo alquilenilo C_1-C_3 que se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo,
m es un número entero de 1 a 3,
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 NR⁸, en el que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 E es un enlace o NR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 B es N o CR¹⁰, en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 5 D es N o CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
 Y¹ es CR¹² o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆,
 cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 10 morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,
 alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 alcocixarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal
 como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y² es CR¹³ o N, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 15 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 morfolinilo, tior, hidroxi, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo
 C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆,
 alcocixarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como
 20 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y³ es CR¹⁴ o N, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 25 morfolinilo, tior, hidroxi, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo
 C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 alcocixarbonilo C₁-C₆, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como
 25 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 Y⁴ es CR¹⁵ o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆,
 cicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆,
 cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-
 30 morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, haloalquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,
 alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,
 alcocixarbonilo C₁-C₆, fenilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal
 como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,
 35 o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo, y en donde al menos uno de B y D es un
 átomo de nitrógeno, y en donde R¹ y R² son ambos diferentes de un grupo metilo perfluorinado si el grupo de la
 fórmula (A)



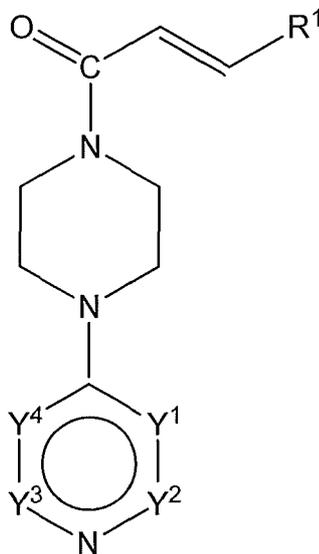
Fórmula (A)

40 representa un grupo tienopirimidina sustituido con alquilo C₁-C₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R¹ es halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-
 C₆)amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆,
 45 C₂-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, SF₅, alquilsulfonilo C₁-C₆, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono,
 opcionalmente se sustituyen con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, R² es hidrógeno,
 halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-
 alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆,
 50 alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido
 con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R² es hidrógeno,
 R³ es hidrógeno,
 (CR⁴R⁵)_m es un grupo alquileo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno
 55 o más radicales alquilo C₁-C₆,
 (CR⁶R⁷)_n es un grupo alquileo C₁-C₃, preferentemente un grupo etileno, que está opcionalmente sustituido con uno
 o más radicales alquilo C₁-C₆,

- A es un enlace o NR^8 , en el que R^8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 E es un enlace o NR^9 , en el que R^9 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 B es N o CR^{10} , en el que R^{10} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 D es N o CR^{11} , en el que R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 5 Y^1 es CR^{12} o N, en el que C se sustituye con R^{12} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 cicloalquilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquiloxi, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, cicloalquilamino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquil)amino, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcocicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, dioxolano,
 tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de
 10 dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 Y^2 es CR^{13} o N, en el que C es R^{13} sustituido que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo,
 haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquiloxi, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino,
 cicloalquilamino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tior, hidroxi,
 alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo,
 15 alcocicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-
 dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 Y^3 es CR^{14} o N, en el que C se sustituye con R^{14} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 cicloalquilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquiloxi, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, cicloalquilamino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquil)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo,
 20 tior, hidroxi, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo,
 alcocicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano o
 dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, Y^4
 es CR^{15} o N, en el que C se sustituye con R^{15} que es hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 cicloalquilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquiloxi, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 25 di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, cicloalquilamino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(cicloalquil)amino, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alcocicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, dioxolano,
 tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de
 dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 o Y^1 e Y^2 y/o Y^3 e Y^4 se unen juntos para formar un sistema de anillo,
 30 y en donde 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.

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



Fórmula (II)

- 35 R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 o alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde cada uno de los radicales está sin sustituir o sustituido con uno o
 40 más átomos de halógeno, preferentemente con uno o más átomos de flúor, por ejemplo con 1 a 10,
 preferentemente con 1 a 5, átomos de flúor, Y^1 es CR^{12} o N, en el que C se sustituye con R^{12} que es hidrógeno,
 halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitrilo, nitro,
 amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, fenilo,

Y^2 es CR^{13} o N, preferentemente CR^{13} , en el que C se sustituye con R^{13} que es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalcoxi C_1-C_6 , nitrilo, nitro, amino, alquilamino C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_6 ,

Y^3 es CR^{14} o N, preferentemente CR^{14} , en el que C se sustituye con R^{14} que es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquiloxi, haloalcoxi C_1-C_6 , nitrilo, nitro, amino, alquilamino C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_6 ,

Y^4 es CR^{15} o N, preferentemente CR^{15} , en el que C se sustituye con R^{15} que es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquiloxi, 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 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, fenilo, o Y^1 e Y^2 y/o Y^3 e Y^4 se unen juntos para formar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros.

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

R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , en donde cada uno de los radicales sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de halógeno,

Y^1 es C o N, en el que C se sustituye con R^{12} que es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

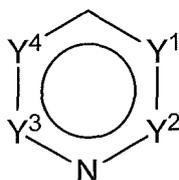
Y^2 es C, en el que C se sustituye con R^{13} que es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 ,

Y^3 es C, en el que C se sustituye con R^{14} que es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 ,

Y^4 es C, en el que C se sustituye con R^{15} que es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o Y^1 e Y^2 o Y^3 y

Y^4 se unen juntos 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 la fórmula (A)



Fórmula (A)

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 cinnolina, en donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , cicloalquilo, cicloalquiloxi, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halógeno, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , dioxolano, dioxano o dioxepano, en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C_1-C_6 .

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

R^2 es hidrógeno,

R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno,

R^5 es hidrógeno,

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

R^7 es hidrógeno,

X es un grupo carbonilo,

m es 2

n es 2,

el grupo de fórmula (A) representa un grupo piridina, pirimidina o quinolina, preferentemente un grupo piridina o pirimidina, en donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales, preferentemente con uno o dos radicales, seleccionados entre el grupo de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo,

cicloalquiloxi, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, tio, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆, y uno de A y B y uno de D y E contiene un átomo de nitrógeno.

7. Una composición farmacéutica, en donde la composición comprende:

- a) uno o más compuestos como se definen en una o más de las reivindicaciones 1 a 6; y
 b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren en la estructura del componente a).

8. Un compuesto de fórmula (1-III) en la que Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son C y en la que

- a) R¹² y R¹⁵ son hidrógeno, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 b) R¹² y R¹⁵ son hidrógeno, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 c) R¹² y R¹⁵ son hidrógeno, R¹³ es alquilcarbonilo C₁-C₆ o haloalquilcarbonilo C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 d) R¹² y R¹⁵ son hidrógeno, R¹³ es alquilcarbonilo C₁-C₆ o haloalquilcarbonilo C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 e) R¹² es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ se define como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, R¹⁵ es hidrógeno, B es N, A es N o un enlace, n es 2 o 3, m es 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o
 f) R¹² es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ se define como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, R¹⁵ es hidrógeno, B es C, A es N, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un compuesto de fórmula (3-III) en la que Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son C y en la que

- a) R¹² y R¹⁵ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
 b) R¹² es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ y R¹⁵ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o
 c) R¹², R¹⁴ y R¹⁵ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, R¹³ es alquilcarbonilo C₁-C₆, R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, D es C, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. Un compuesto de fórmula (4-V) en la que Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son C y en la que R¹² y R¹⁵ son hidrógeno, R¹³ es alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, R¹⁴ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, B es N, A es N o un enlace, n es 1, 2 o 3, m es 1, 2 o 3, y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

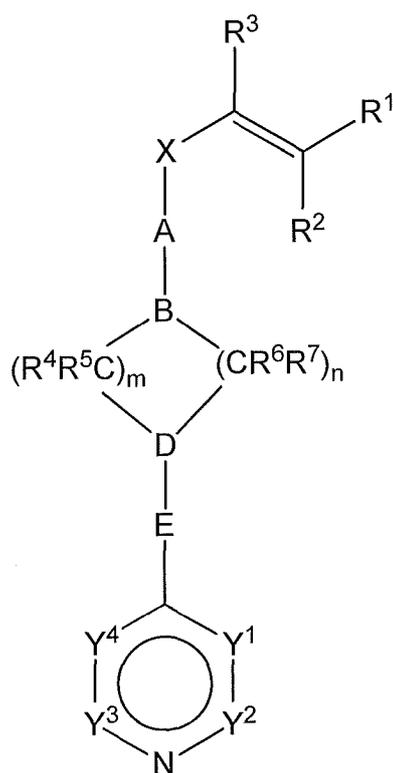
11. Un compuesto de fórmula (1-IV) en la que R¹ es CF₂CH₃ o CF₂CF₂H, R² es hidrógeno y R³ es hidrógeno.

12. Uso de un compuesto de la fórmula (I-III) de acuerdo con la reivindicación 8, o un compuesto de la fórmula (3-III) de acuerdo con la reivindicación 9, o un compuesto de la fórmula (4-V) de acuerdo con la reivindicación 10, o un compuesto de la fórmula (1-IV) de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. 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.

14. 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 preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones parasitarias de animales no humanos.

15. Un compuesto de la fórmula (I a) y solvatos, N-óxidos y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (I a)

en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino, di-(alquil C₁-C₆)amino, di-(cicloalquil)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino-cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilamino-alquilo C₁-C₆, cicloalquilaminocicloalquilo, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, di-(cicloalquil)amino-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxicicloalquilo, alquiloxi C₁-C₆, cicloalquiloxi, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquiloxi alquilo C₁-C₆, alquiloxi cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquiltio alquilo C₁-C₆, cicloalquiltio cicloalquilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquil carbonilo, alquiloxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquiloxi carbonilo, alquenilcarbonilo C₂-C₆, fenilo, furanilo o tiofenilo, en donde cada uno de los radicales que contiene carbono, opcionalmente se sustituye con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R^1 es fenilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo, en donde cada uno de los anillos se sustituye opcionalmente con uno o más radicales a partir del grupo de halógeno, cicloalquilo y alquilo C₁-C₆,
- 10 R^2 es hidrógeno, halógeno, amino, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino, di-(alquil C₁-C₆)amino, di-(cicloalquil)amino, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilamino-cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilamino-alquilo C₁-C₆, cicloalquilaminocicloalquilo, di-(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, di-(cicloalquil)amino-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)amino-cicloalquilo, di-(cicloalquil)amino-cicloalquilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxicicloalquilo, alquiloxi C₁-C₆, cicloalquiloxi, alquiltio C₁-C₆, cicloalquiltio, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquiloxi alquilo C₁-C₆, alquiloxi cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquiloxi cicloalquilo, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquiltio alquilo C₁-C₆, cicloalquiltio cicloalquilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquil carbonilo, alquiloxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquiloxi carbonilo, alquenilcarbonilo C₂-C₆, fenilo, furanilo o tiofenilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono, opcionalmente se sustituye con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, o R^2 es fenilo, furanilo, imidazolilo o tiofenilo, en donde cada uno de los anillos se sustituye opcionalmente con uno o más radicales a partir del grupo de halógeno, cicloalquilo y alquilo C₁-C₆, preferentemente R^2 es hidrógeno,
- 15 R^3 es hidrógeno, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
- 20 R^4 es hidrógeno, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,
- 25 R^5 es hidrógeno, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆,
- 30 R^6 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, fenilalquiloxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, tiolalquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilalquiltio C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆, alquiloxycarbonilo C₁-C₆, alquiloxycarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilaminocarbonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, di-(alquil C₁-C₆)aminocarbonil (alquilo
- 35

C₁-C₆), alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆-amino alquilo C₁-C₆, fenilo, fenilalquilo C₁-C₆, en donde cada grupo fenilo se sustituye opcionalmente con hidroxilo, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆,

R⁷ es hidrógeno, cicloalquilo o alquilo C₁-C₆,

o R⁶ y R⁷ representan juntos un grupo oxo o un grupo tioxo o R⁶ o R⁷ se unen junto con R⁴ o R⁵ para formar un grupo alquileo C₁-C₃ que se sustituye opcionalmente con uno o más radicales seleccionados entre el grupo de cicloalquilo, alquilo C₁-C₆,

m es un número entero de 1 a 3,

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 NR⁸, en el que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

E es un enlace o NR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

B es N o CR¹⁰, en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

D es N o CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, preferentemente hidrógeno,

Y¹ es CR¹² o N, en el que C se sustituye con R¹² que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-

C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆,

cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano, tal

como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de

dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo

Y² es CR¹³ o N, en el que C se sustituye con R¹³ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₆,

alcocarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio,

dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando

cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo,

Y³ es CR¹⁴ o N, en el que C se sustituye con R¹⁴ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, tiol, hidroxilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆,

alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo,

alcocarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio,

dioxolano, tal como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando

cada uno de dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo,

Y⁴ es CR¹⁵ o N, en el que C se sustituye con R¹⁵ que es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitrilo, nitro, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, N-pirrolidinilo, N-

piperidinilo, N-morfolinilo, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-

C₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆,

cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilamino, (alquil C₁-C₆)-(cicloalquil)amino, cicloalquiltio, fenilo, dioxolano, tal

como 1,3-dioxolano, dioxano, tal como 1,3-dioxano o dioxepano, tal como 1,3-dioxepano, estando cada uno de

dichos anillos sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆,

o Y¹ e Y² y/o Y³ e Y⁴ se unen juntos para formar un sistema de anillo, y en donde al menos uno de B y D es un átomo de nitrógeno

para tratar una infección por helmintos.

16. Una composición antihelmíntica, en donde la composición comprende:

a) uno o más compuestos como se definen en la reivindicación 15; y

b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren de dicho uno o más compuestos como se definen en la reivindicación 15.