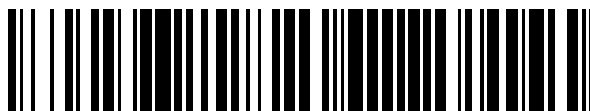


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 597**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/426 (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: **27.03.2013 PCT/EP2013/056465**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13144179**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13716223 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2831042**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo con una unidad acíclica como puente**

30 Prioridad:

28.03.2012 EP 12161718

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 744 597 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 heteroarilo con una unidad acíclica como puente

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de heteroarilo que son útiles como medicamentos, más específicamente como medicamentos para animales, incluidos animales no humanos, y la preparación de dichos compuestos. El medicamento se puede usar preferentemente para el tratamiento de infecciones parasíticas tales como las infecciones por helmintos y específicamente para el tratamiento de parasitosis, tales como las producidas por infecciones por helmintos. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos para fabricar medicamentos y a los tratamientos que comprenden la administración de compuestos a animales que necesitan los tratamientos. Asimismo, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden los compuestos.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades parasíticas en animales ocasionan sufrimiento notable y pérdidas económicas en todo el planeta. Así, el tratamiento de infecciones parasíticas sigue siendo un importante desafío global. Los organismos causantes incluyen helmintos, tales como nematodos, cestodos, y trematodos. Estos organismos pueden infectar, por ejemplo, el estómago, tracto intestinal, sistema linfático, tejidos musculares, riñón, hígado, pulmones, corazón, y cerebro de los animales.

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

Aunque muchas infecciones parasíticas se pueden tratar 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 de actividad limitado y la necesidad de tratamientos repetidos.

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

Ruchkina et al describen un proceso de ciclación de compuestos de acrilamida heteroarílica para sintetizar compuestos de azoninol[c, d].

En el documento WO2007089455 se describen derivados de fluoroalquenilamida como insecticidas y nematocidas. Sin embargo, los derivados comprenden un grupo metileno adicional entre el vinilo y el carbonilo.

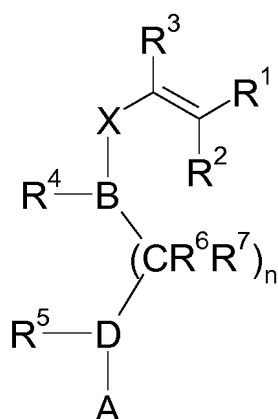
El documento US 4 950 666 divulga difluoralcanoamidas y el uso de las mismas para el control de plagas de cultivos agrícolas. Sin embargo, los compuestos de difluoralcanoamida comprenden un grupo metileno adicional entre el vinilo y el carbonilo.

El documento DE 19531300 divulga una amida del ácido fluorobutanoico y el uso de la misma para el control de nematodos. Sin embargo, los compuestos del documento DE 19531300 comprenden un grupo metileno adicional entre el vinilo y el carbonilo.

Sigue existiendo necesidad de nuevos medicamentos, tales como agentes antiparasíticos, para garantizar un tratamiento seguro, eficaz, y cómodo de una amplia gama de infecciones por parásitos helmínticos durante un periodo de tiempo prolongado.

60 Sumario de la invención

En resumen, la presente invención se refiere a compuestos que, en particular, pueden utilizarse como medicamento para animales. Los compuestos se corresponden en su estructura con la fórmula (I) o sus sales, solvatos o N-óxidos



Fórmula I

5 en la que

R¹ es halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alqueniilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquiniilo, alquiltioalquilo, SF₅, tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

10 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que cada uno de los átomos de carbono del alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R³ es hidrógeno

15 R⁴ es hidrógeno, o alquilo, preferentemente R⁴ es hidrógeno

R⁵ es hidrógeno, o alquilo, preferentemente R⁵ es hidrógeno

R⁶ es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo,

R⁷ es hidrógeno, o alquilo, ,

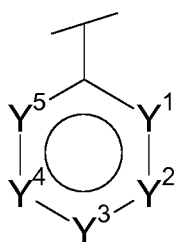
20 o R⁶ se une junto con R⁴ para formar un grupo alquileo C₁-C₃ y R⁷ se une junto con R⁵ para formar un grupo alquileo C₁-C₃, en el que uno o ambos de dichos grupos alquileo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más radicales alquilo C₁-C₃,

n es 1-3,

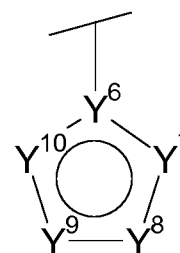
X es CO, CS o SO₂, preferentemente X es CO,

B y D es N, y

25 A es un heteroarilo, seleccionado entre el grupo que consiste de un aromático de 6 miembros de acuerdo con la fórmula II y un heteroaromático de 5 miembros de acuerdo con la fórmula III,



Fórmula II



Fórmula III

en la que, en la fórmula II:

35 Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ puede ser N o CR⁹, en la que al menos uno y como máximo tres de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es N, Y³ es CR¹⁰,

R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amino,

40 en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,

Y¹ e Y² pueden formar un sistema de anillo o Y² e Y³ pueden formar un sistema de anillo o Y³ e Y⁴ pueden formar

un sistema de anillo o Y⁴ e Y⁵ pueden formar un sistema de anillo,

y en la fórmula III:

5 Y⁶ es N o C,
 Y⁷, Y⁸, e Y¹⁰ es CR¹¹, NR¹², O o S, en la que al menos uno y como máximo tres de Y⁷, Y⁸, e Y¹⁰ es NR¹², O o S,
 Y⁹ es CR¹¹,
 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, nitrilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, amino, en el que cada uno de los radicales que
 10 contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos
 de flúor,
 R¹² falta,
 Y⁷ e Y⁸ pueden formar un sistema de anillo o Y⁸ e Y⁹ pueden formar un sistema de anillo o Y⁹ e Y¹⁰ pueden
 formar un sistema de anillo.

15 Los compuestos de fórmula (I) y los solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se
 denominan conjuntamente a partir de ahora en el presente documento como "compuesto(s) de acuerdo con la
 presente invención". Para estos compuestos, se prevé que R¹ y R² no sean alcoxilquilo.

20 Si R⁶ se junta con R⁴ para formar un grupo alquileo C1-C3 y R⁷ se junta con R⁵ para formar un grupo alquileo C1-
 C3, se forma un espirocompuesto.

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

25 El grupo aromático A de 6 o 5 miembros de la fórmula (I) representa un sistema de anillo monocíclico o policíclico.
 Se obtiene un sistema de anillo monocíclico si, por ejemplo, los átomos de carbono/nitrógeno Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵
 están no sustituidos o sustituidos pero no están unidos conjuntamente de forma adicional a lo que se ha indicado en
 la fórmula (I), junto con las fórmula (II) y (III). Se obtiene un sistema de anillo policíclico si, por ejemplo, Y¹ e Y² se
 unen conjuntamente, Y³ e Y⁴ se unen conjuntamente o ambos Y¹ e Y² así como Y³ e Y⁴ se unen conjuntamente, etc.

30 Un sistema de anillo formado uniendo conjuntamente átomos Y vecinos 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 sistema de anillo 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
 35 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 los átomos Y. El sistema de anillo contiene opcionalmente uno o más, preferentemente uno, dos o tres,
 más preferentemente uno o dos, heteroátomos en el anillo, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. El sistema de anillo
 está no sustituido o sustituido, los sustituyentes preferidos son uno o más, preferentemente uno, dos o tres, más
 preferentemente uno o dos, radicales seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-
 40 C₆ y alquiltio C₁-C₆.

La mención de las realizaciones preferidas del sistema de anillo formado uniendo entre sí átomos Y vecinos
 pretende divulgar todas las combinaciones de las realizaciones preferidas, incluidos, aunque no de forma limitativa,
 un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico con de 4 a 10 átomos en el anillo, uno, dos o tres heteroátomos
 45 del anillo de entre el grupo del nitrógeno, azufre y oxígeno, que está no sustituido 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 insaturado monocíclico o
 bicíclico con de 5 a 6 átomos del anillo, uno o dos heteroátomos del anillo, que está no sustituido, etc.

Esta invención se refiere, en parte, a un compuesto de acuerdo con la invención y solvatos, N-óxidos y sales
 50 farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se pueden utilizar como medicamento, preferentemente un
 medicamento para animales para el tratamiento de infecciones por helmintos. La presente invención también se
 dirige, en parte, al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención y solvatos, N-óxidos y sales
 farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar una infección incluidas
 enfermedades producidas por dichas infecciones, en particular parasitosis producidas por una infección por
 55 helmintos en animales.

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

La presente invención también se dirige, en parte, a métodos para tratar una infección parasítica en animales,
 especialmente un tratamiento de parasitosis producidas por una infección por helmintos. Los métodos comprenden
 administrar al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención al animal.

65 La presente invención también se dirige, en parte, a un kit. El kit comprende al menos un compuesto de N-

heteroarilo de acuerdo con la presente invención. Además, el kit comprende al menos otro compuesto adicional, 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 diagnóstica.

- 5 Oros beneficios adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para el experto en la materia a partir de la lectura de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

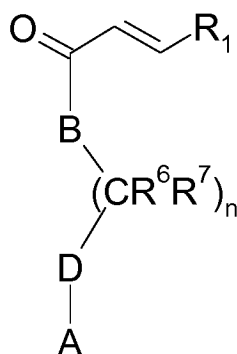
- 10 En una realización preferida de un compuesto de acuerdo con la invención, R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, en una realización más preferida R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que cada radical que contiene carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, en una realización más preferida R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno; R^6 es hidrógeno, alquilo, fenilo, bencilo, preferiblemente hidrógeno; R^7 es hidrógeno, alquilo, preferiblemente hidrógeno; y en la fórmula II: uno o dos de Y^1 , Y^2 , Y^4 e Y^5 son N; R^9 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amino, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; R^{10} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; y en la fórmula III: Y^9 es CR^{11} ; R^{11} es hidrógeno, alquilo, nitrilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, amino, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, y R^{12} falta.

- En otra realización, R^7 es hidrógeno, o alquilo, y uno de Y^1 , Y^2 , Y^4 e Y^5 es N. Preferentemente, R^1 es cloro, propenilo, metilcarbonilo, metoxycarbonilo, propinilo, SF_5 , tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , en el que cada radical que contiene carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; R^2 es hidrógeno, cloro o alquilo C_1-C_2 ; R^3 es hidrógeno, o alquilo C_1-C_2 ; R^4 , R^5 es hidrógeno; R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , fenilo o bencilo; R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 ; R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 ; R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 ; y R^{11} es hidrógeno, o alquilo C_1-C_2 .

- 35 Preferentemente uno de Y^1 , Y^2 , Y^4 e Y^5 es N.

En otra realización, A es piridina, tiazol, oxadiazol, tiofeno, pirazol, piridazina, pirazina, pirimidina, imidazol o una quinolina. Preferentemente, A es una piridina, tiazol o un imidazol.

- 40 En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (IV), y solvatos, N-óxidos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



- 45 Fórmula (IV)

en la que

- 50 R^1 es halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquinilo, alquiltioalquilo, alcoxialquilo, SF_5 , tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, R^6 es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo, preferentemente R^6 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo, preferentemente R^7 es hidrógeno,

B es N, y,

en la fórmula II:

- 5 Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ puede ser N o CR⁹, en la que al menos uno y como máximo tres de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es N, Y³ es CR¹⁰,
 R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en el que cada uno de los
 10 radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; preferentemente R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos
 15 átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor.
 20 Y¹ e Y² pueden formar un sistema de anillo o Y² e Y³ pueden formar un sistema de anillo o Y³ e Y⁴ pueden formar un sistema de anillo o Y⁴ e Y⁵ pueden formar un sistema de anillo,

y en la fórmula III:

- 25 Y⁶ es N o C,
 Y⁷, Y⁸, Y⁹ e Y¹⁰ es CR¹¹, NR¹², O o S, en la que al menos uno y como máximo tres de Y⁷, Y⁸, Y⁹, e Y¹⁰ es NR¹², O o S,
 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en el que cada uno de los
 30 radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R¹¹ es hidrógeno o alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
 R¹² es hidrógeno, alquilo o falta,
 35 Y⁷ e Y⁸ pueden formar un sistema de anillo o Y⁸ e Y⁹ pueden formar un sistema de anillo o Y⁹ e Y¹⁰ pueden formar un sistema de anillo.

Preferentemente B y D es N.

- 40 En otra realización R¹ es hidrógeno, cloro, alquilo C1-C4 (preferentemente alquilo C1-C2), propenilo, metilcarbonilo, metoxycarbonilo, propinilo, SF₅, tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo, alcoxi C1-C2, alquiltio C1-C2, alcoxi C1-C2-alquilo C1-C2, alquiltio C1-C2-alquilo C1-C2, en el que cada radical que contiene carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente flúor. Preferentemente, R¹ es alquilo C1-C4, en el que cada radical que contiene carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 45 En otra realización, R⁶, R⁷ es hidrógeno o alquilo C1-C2, preferentemente hidrógeno.

- En otra realización adicional, en la fórmula II, uno o dos de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ son N; R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amino, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amino, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, preferentemente R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor; y en la fórmula III, Y⁹ es CR¹¹; R¹¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, dialquilaminocarbonilo, amino, 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, y R¹² falta.

- 65 En una realización adicional, en la fórmula II, uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es N.

En otra realización, A es piridina, tiazol, oxadiazol, tiofeno, pirazol, piridazina, pirazina, pirimidina, imidazol o una

quinolina. Preferentemente, A es una piridina, tiazol o un imidazol.

En otra realización de cualquiera de las realizaciones de la invención, en la formula II Y^2 e Y^4 son CR^{12} y, en la fórmula III, R^{11} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfoxilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor.

10 En otra realización, A es un sistema de anillo monocíclico.

En otra realización adicional de un compuesto de acuerdo con la invención, R^{10} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilsulfoxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, fenilo, en el que cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor, y el compuesto es para el tratamiento de una infección parasítica en un animal, en particular un infección por helmintos en un animal.

La invención también se realiza mediante el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección parasítica en un animal. La invención también se realiza en una composición antiparasítica, en la que la composición comprende uno o más compuestos de acuerdo con la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren del dicho uno o más compuestos de acuerdo con la invención. En particular, la composición se utiliza para el tratamiento de una infección parasítica en un animal. Por tanto, la invención también se realiza en un kit que comprende como componente a) uno o más compuestos de acuerdo con la invención y, como componente b) uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en un excipiente, un principio activo, un aparato para administrar el compuesto del componente a) con un excipiente y/o principio activo, un aparato para administrar el compuesto del componente a) a un animal, y una herramienta diagnóstica.

30 a) *Sales, solvatos y N-óxidos*

Una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como la estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades; propiedades cristalinas; y/o la solubilidad deseable en agua, aceite, y otro disolvente. En algunos casos, se puede utilizar una sal como auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto. Las sales de ácido y base se pueden formar normalmente mediante, por ejemplo, mezclado del compuesto con un ácido o una base, respectivamente, utilizando varios métodos conocidos en la materia. En la medida que una sal del compuesto está prevista para ser administrada in vivo (es decir, a un animal) para un beneficio terapéutico, la sal es farmacéuticamente aceptable.

Las sales pueden ser también una ventaja en la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, algunos intermedios se pueden usar ventajosamente en forma de sus sales durante el proceso de preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Por lo general, una sal de adición de ácido se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto en forma de base libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos frecuentes adecuados para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos frecuentes adecuados para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen por lo general, por ejemplo, alifático, cicloalifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aralifáticos, heterocíclico, carboxílicos y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen los ácidos cólido, sórbico, 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), arilsulfonatos (por ejemplo, bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexaminosulfónico, β -hidroxibutírico, galactárico, galacturónico, adípico, alginico, butírico, canfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfico, glicohéptanoico, glicerofósico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiocianico, tosílico, y ácido undecanodioico. En algunas de dichas realizaciones, por ejemplo, la sal comprende una sal de trifluoroacetato, mesilato o tosilato. En otras realizaciones, la sal comprende una sal de ácido clorhídrico.

Por lo general, una sal de adición de base se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto en forma de ácido libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales de adición de base pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas, por ejemplo, incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros metales

fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Por ejemplo, un compuesto en forma de ácido libre se puede mezclar con hidróxido de sodio para formar dicha sal de adición de base. Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de aminas, tales como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (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 acuerdo con la invención se puede formar mediante la agregación de dicho compuesto de acuerdo con la invención con moléculas de disolvente tales como agua, alcoholes, por ejemplo, etanol, disolventes aromáticos, tales como tolueno, éteres, disolventes orgánicos halogenados tales como diclorometano, preferentemente en una proporción en peso definida.

Un N-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención se puede formar mediante la oxidación de un átomo de N de una amina o N-heterociclo tal como piridina por agentes de oxidación tales como peróxido de hidrógeno, perácidos, o agentes de oxidación inorgánicos tales como peroxomonosulfato potásico (oxona). En los N-óxidos preferidos, un átomo de nitrógeno del grupo de fórmula II o III se oxida, los más preferidos son los N-óxidos en los que el átomo de nitrógeno del grupo de fórmula II oxidado proporciona, por ejemplo, un N-óxido de piridina, si un Y¹, Y², Y³ o Y⁴ es N.

b) Isómeros. Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus intermedios pueden existir en varias formas isoméricas. Una referencia a un compuesto de acuerdo con la presente invención o un intermedio del mismo siempre incluye todas las posibles formas isoméricas de dicho compuesto.

En algunas realizaciones, un compuesto de acuerdo con la presente invención puede 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 -CXR³=CR¹R². En algunas realizaciones preferidas, dicho compuesto tiene la configuración (E), en otras realizaciones, el compuesto tiene la configuración (Z). En una realización preferida, los compuestos tienen la configuración (E). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de las Tablas B, C y D y la mayoría de los compuestos de la tabla A siguiente presentan la configuración (E).

Salvo que se indique de otra forma, está previsto que la estructura de un compuesto que no indica una conformación particular abarque composiciones de todos los posibles isómeros conformacionales del compuesto, así como composiciones que comprendan menos de 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 que utilizan compuestos de acuerdo con la presente invención

Los compuestos de acuerdo con la invención y los solvatos, N-óxidos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son para su uso como medicamento para animales. En algunas realizaciones de la presente invención, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra para tratar infecciones, en particular un infección por helmintos en un animal. En una realización, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención, se administra para tratar una parasitosis en un animal.

La expresión "infección (parasítica)" incluye dolencias asociadas con, o producidas por, uno o más patógenos (parasíticos); dichas dolencias incluyen dolencias clínicas (parasitosis) y dolencias subclínicas. La expresión "tratamiento de una infección parasítica" incluye, por tanto, el tratamiento de parasitosis y el tratamiento de las dolencias subclínicas. El tratamiento de una infección parasítica implica por lo general la supresión de la carga de parásitos (por ejemplo, helmintos) en el animal por debajo de un nivel en el que se produce una pérdida económica.

Las dolencias subclínicas son normalmente dolencias que no producen directamente síntomas clínicos en el animal infectado por parásitos, sino que producen pérdidas económicas. Tales

Y pérdidas económicas pueden ser, por ejemplo, por depresión en el crecimiento de animales jóvenes, menor eficacia de alimentación, menor aumento 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 dolencias patológicas clínicamente manifiestas y enfermedades asociadas o producidas por una infección de uno o más parásitos, tales como, por ejemplo, gastroenteritis o anemia parasítica en rumiantes, por ejemplo, ovejas, y cabras o cólico en caballos.

Por lo general, la prevención o el tratamiento de infecciones parasíticas incluidas las parasitosis se consigue administrando uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención para tratar una infección parasítica tal como una infección por helmintos.

De esta forma, la invención proporciona compuestos para su uso como medicamento para tratar una infección (parasítica) tal como una infección por helmintos, incluidas las parasitosis, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz antiparasítica, preferentemente antihelmíntica, de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención. Preferentemente se tratan infecciones por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente infecciones por nematodos.

"Tratar infecciones (parasíticas)" incluye tratar las parasitosis y significa inhibir parcial o completamente el desarrollo de infecciones (parasíticas) en un animal susceptible a dicha infección (parasítica), reducir o eliminar completamente los síntomas de infecciones en un animal que tiene infecciones, y/o curar parcial o completamente infecciones en un animal que tiene infecciones. Esto se puede conseguir aliviando o reduciendo el número de patógenos tales como el número de parásitos en un animal.

El efecto de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, ovicida, larvicida, y/o adulticida, o una combinación de los mismos. El efecto se puede manifestar directamente por sí mismo, es decir, destrucción de los parásitos bien inmediatamente o después de que haya transcurrido cierto tiempo, por ejemplo, cuando se produce la puesta, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión. Alternativamente, el parásito no se destruye pero queda paralizado y a continuación se desencaja y es excretado por el animal hospedador.

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

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar infecciones parasíticas tales como infecciones por helmintos en animales. Una "cantidad eficaz", es el volumen o la cantidad de un compuesto necesaria para aliviar o reducir el número de parásitos en un animal, y/o para inhibir el desarrollo de infecciones por parásitos en un animal, en todo o en parte.

Esta cantidad se determina fácilmente mediante la observación o la detección de número de patógenos tal como el número de parásitos tanto antes como después de poner en contacto la muestra de patógenos tales como los parásitos incluidos sus estadios con el compuesto de acuerdo con la invención, directa y/o indirectamente, por ejemplo, poniendo en contacto artículos, superficies, follaje, o animales, con el compuesto, por ejemplo, se reduce el recuento de parásitos, después de la primera administración, en una cantidad comprendida entre el 5 % y a aproximadamente el 100 %.

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

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

Una sola administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención suele ser suficiente para tratar una infección parasítica tal como una infección por helmintos, preferentemente una infección por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente una infección por nematodos. Aunque se prefieren de forma típica dicha dosis única, se contempla que se pueden utilizar 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 por helmintos es por lo general mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, un miligramo de compuesto de acuerdo con la presente invención por kilogramo de peso corporal del animal tratado). En algunas de dichas realizaciones, la dosis total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Para ovejas, por ejemplo, la dosis es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg. El mismo intervalo de dosis puede ser adecuado para otras vías de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el mismo intervalo de dosis se utiliza para administración subcutánea. La dosis deseada, sin embargo, puede ser menos en algunos casos donde el compuesto de acuerdo con la presente invención se administra por vía intravenosa.

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

Los factores que afectan la dosificación preferida pueden incluir, por ejemplo, la infección por la especie de parásito a tratar y las etapas de desarrollo de los parásitos, el tipo

5 por ejemplo, especie y reproducción), la edad, tamaño, sexo, dieta, actividad y estado de salud del animal infectado; la vía de dosificación; consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética, y toxicología de la composición concreta administrada; y si el compuesto de acuerdo con la presente invención se va a administrar como parte de una combinación de principios activos. Así, la cantidad preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar y, por lo tanto, se puede desviar de las dosificaciones típicas definidas anteriormente. La determinación de dichos ajustes de dosis está generalmente comprendida entre las capacidades de la materia.

15 En una realización preferida, los compuestos de acuerdo con la presente invención se utilizan para tratar una infección por helmintos producida por uno o más helmintos seleccionados entre el grupo que consiste en a) cestodos: por ejemplo, *Anaplocephala* spp.; *Dipylidium* spp.; *Diphyllobothrium* spp.; *Echinococcus* spp.; *Moniezia* spp.; *Taenia* spp.; b) trematodos por ejemplo *Dicrocoelium* spp.; *Fasciola* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Schistosoma* spp.; o c) nematodos, por ejemplo, ; *Ancylostoma* spp.; *Anecator* spp.; *Ascaridia* spp.; *Ascaris* spp.; *Brugia* spp.; *Bunostomum* spp.; *Capillaria* spp.; *Chabertia* spp.; *Cooperia* spp.; *Cyathostomum* spp.; *Cylicocycylus* 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.;

25 Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención se puedan utilizar para tratar animales, incluidos seres humanos y animales no humanos, especialmente mamíferos no humanos. Dichos mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, mamíferos para ganado (por ejemplo, cerdos, ganado rumiante como bóvidos, ovejas, cabras, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, gerbo, etc.), mamíferos de compañía (por ejemplo, perros, gatos, equinos, etc.), y mamíferos salvajes y de zoológico (por ejemplo, búfalos, ciervo, etc.).
30 Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención se puedan utilizar también para tratar animales no mamíferos, tales como aves de corral (por ejemplo, pavos, pollos, patos, etc.) y peces (por ejemplo, salmón, trucha, koi, etc.).

35 En algunas realizaciones, uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención se utiliza para tratar una infección por un helminto, tal como un nematodo, cestodo o trematodo, preferentemente un nematodo (tal como *Haemonchus contortus*), que es resistente a uno o más agentes antihelmínticos. 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 (moxidectina y milbemicina oxima); un probencimidazol (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); un derivado de bencimidazol, tal como un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato de bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxbendazol, flubendazol, y triclabendazol); un imidazotiazol (por ejemplo, levamisol y tetramisol); una tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), un organofosfato (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); una salicilanilida (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanide, y niclosamida); un compuesto nitrofenólico (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamida (por ejemplo, clorsulon); una pirazinainisoquinolina (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); un compuesto heterocíclico (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiacina); un derivado de arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodepsida); y una parahercamida.

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

60 El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede administrar en varias formas farmacéuticas. La expresión "forma farmacéutica" significa que los compuestos de acuerdo con la presente invención se formulan en un producto adecuado para administrarse al animal mediante la vía de dosificación prevista. Dichas formas farmacéuticas a veces se denominan en el presente documento como formulaciones o composición farmacéutica.

65 El tipo de formulación seleccionado para una forma farmacéuticas dependerá, en cualquier caso, del fin concreto

previsto, y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de acuerdo con la presente invención.

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

5 Las formas farmacéuticas líquidas de los compuestos son generalmente soluciones, suspensiones o emulsiones. Una solución para inyección es una mezcla de dos o más componentes que constituyen una sola fase que es homogénea hasta el nivel molecular. Una suspensión consiste en partículas sólidas insolubles dispersadas en un medio líquido, donde las partículas sólidas representan de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 % de la suspensión. El líquido puede ser acuoso, oleoso o ambos. Una emulsión es una dispersión heterogénea de un líquido inmiscible en otro; se basa en un agente emulsionante para determinar la estabilidad. Un polvo seco (o gránulo) para reconstitución se reconstituye en forma de solución o como una suspensión inmediatamente antes de la inyección. La ventaja principal de esta forma farmacéutica es que supera el problema de la inestabilidad en disolución.

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

20 Una formulación para vertido es una formulación líquida oral que se administra directamente en la boca/garganta de un animal, especialmente un animal de ganado, mediante una "pistola de vertido" o jeringuilla u otro dispositivo adecuado. Cuando la composición se administra al agua de bebida del animal receptor o como vertido, puede ser conveniente utilizar una formulación en solución o suspensión. Esta formulación puede ser, por ejemplo, una suspensión concentrada que se mezcla con agua o una preparación en seco que se mezcla y se suspende en el agua.

25 Las formulaciones orales semisólidas (pastas o geles) se administran generalmente mediante un aplicador directamente en la boca de un animal o se mezcla con el alimento.

30 Las formulaciones sólidas orales bien se administran directamente al animal (comprimido, cápsula) o se mezcla con el alimento o mediante bloques de alimentación medicados.

35 Cuando una formulación oral se administra mediante un alimento animal no humano, puede, por ejemplo, alimentarse como alimento discreto o como comprimido masticable. De forma alternativa o adicional, puede, por ejemplo, dispersarse íntimamente en el alimento regular del animal receptor, usarse como aderezo, o en la forma de gránulos sólidos, pasta o líquido que se añade al alimento terminado. Cuando la formulación oral se administra como aditivo para alimentación, puede ser conveniente preparar una "premezcla" en la que se dispersa la formulación oral en un transportador líquido o sólido. Esta "premezcla", a su vez, se dispersa en el alimento del animal usando, por ejemplo, un mezclador convencional.

40 Se han desarrollado diversos sistemas de administración de liberación modificada, que aprovechan la anatomía única de la panza de los rumiantes, es decir, para la administración intrarruminal. Un bolo intrarruminal es una formulación específica para rumiantes (ganado vacuno, ovejas, cabras, búfalos, camélidos, ciervos etc.). Se trata de un sistema de administración veterinaria de liberación retardada que permanece en el saco rumeno-reticular de un animal rumiante durante un largo período de tiempo y en el cual la sustancia terapéuticamente activa tiene un patrón de liberación retardada predecible. Dichos bolos intrarruminales se administran habitualmente usando una pistola de bolas u otro dispositivo adecuado.

45 Se contempla que los compuestos de acuerdo con la presente invención se puedan administrar alternativamente por vías de dosificación no orales, tal como por vía tópica (por ejemplo, mediante un manchado, vertido o parche transdérmico) o por vía parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.).

50 Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por vía tópica usando una formulación transdérmica (es decir una formulación que atraviese la piel). Alternativamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por vía tópica mediante la mucosa.

55 Las formas farmacéuticas tópicas adecuadas para la administración tópica comprenden líquidos (por ejemplo, baño, pulverización, manchado), 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 tópicas para administración transdérmica y mucosal incluyen, por ejemplo, formulaciones para vertido, formulaciones de manchado, formulaciones para mojar, pulverizaciones, espumas, champús, polvos, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, aderezos, espumas, películas, parches para la piel, bandas para las piernas, collares, crótalos, obleas, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Cuando una formulación líquida se utiliza por vía tópica sobre la piel, se puede administrar mediante, por ejemplo, vertido (vertido

o manchado), propagación, propagación, atomización, pulverización, inmersión, baño, o lavado.

Los métodos de vertido o manchado, por ejemplo, comprenden aplicar la composición a una ubicación específica sobre la piel y el pelo, tal como el cuello o la espalda del animal. Esto se puede conseguir, por ejemplo, aplicando un hisopo o gota de la formulación de vertido o manchado en una zona relativamente pequeña de la piel o el pelo del animal receptor (es decir, generalmente no superior a aproximadamente 10 % de la piel o el pelo del animal receptor). En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención se dispersa desde el punto de aplicación a zonas más amplias del pelo debido a la naturaleza de diseminación de los componentes de la formulación y el movimiento del animal al mismo tiempo que, en paralelo, queda absorbido a través de la piel y se distribuye mediante los fluidos y/o tejidos del animal receptor.

Las formulaciones parenterales y los sistemas de administración para vías no orales comprenden líquidos (por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones y polvo seco para reconstitución), semisólidos y sólidos (por ejemplo, implantes). La mayoría de los implantes que se utilizan en medicina veterinaria son comprimidos fabricados por compresión o sistemas de matriz dispersa donde el fármaco está dispersado de manera uniforme en el interior de un polímero no degradable o, como alternativa, productos de extrusión.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden uno o más, preferentemente un compuesto de acuerdo con la presente invención. Las composiciones también pueden comprender (y preferentemente lo harán) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante, por ejemplo, procesos conocidos en la materia. Estos procesos incluyen, por ejemplo, varios procedimientos de disolución, granulación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento y liofilización conocidos. La formulación óptima depende de, por ejemplo, la vía de dosificación (por ejemplo, por vía oral, inyección, tópica).

Las formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, se puede preparar, por ejemplo, mezclando de forma íntima y uniforme los compuestos con cargas, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, agentes aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), tampones, conservantes, colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica, y agentes de liberación controlada.

Las formas farmacéuticas orales diferentes a sólidos se pueden preparar mezclando los compuestos con, por ejemplo, uno o más disolventes, agentes potenciadores de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, estabilizantes, resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, codisolventes, edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes, tampones, agentes de suspensión, y colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica.

Los aglutinantes considerados incluyen, por ejemplo, gelatina, acacia, y carboximetilcelulosa.

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

Los disgregantes considerados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilcelulosa de sodio.

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

Los disolventes considerados incluyen, por ejemplo, agua, petróleo, aceite animal, aceites vegetales, aceite mineral, y aceite sintético. La solución salina fisiológica o los glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol) también se pueden incluir. El disolvente tiene preferentemente suficiente propiedades químicas y cantidad para mantener los compuestos solubilizados a temperaturas en las que la composición se almacena y se utiliza.

Los agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, polietileno, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, povidona, goma arábiga, goma guar, goma de xantano, tragacanto, metilcelulosa, carbómero, goma de xantano, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa de sodio, silicato de aluminio y magnesio, polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa, laponita, sales solubles en agua de éteres de celulosa, gomas naturales, silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida, homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritritol o un alquiléter de sacarosa, y carbómeros.

Los tensioactivos considerados incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado; éteres de monoalquilo polioxietilenados; monoésteres de sacarosa; ésteres de lanolina y éteres; sales de alquilsulfato; y sales de sodio, potasio y amonio de ácidos grasos.

Los conservantes considerados incluyen, por ejemplo, fenol, ésteres de alquilo de ácido parahidroxibenzoico (por

ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo (o "metilparabeno") y p-hidroxibenzoato de propilo (o "propilparabeno"), ácido sórbico, ácido o-fenilfenolbenzoico y las sales de los mismos, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato, nitromersol, cloruro de benzalconio, y cloruro de cetilpiridinio.

5 Los estabilizantes considerados incluyen, por ejemplo, agentes quelantes y antioxidantes.

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

Las vías de dosificación tópicas utilizan, por ejemplo, una solución concentrada líquida o semilíquida, una suspensión (acuosa o no acuosa), una emulsión (agua en aceite o de aceite en agua), o una microemulsión que comprende un compuesto disuelto, suspendido o emulsionado en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable.
15 En dichas realizaciones, puede estar presente por lo general un inhibidor de la cristalización.

Dicha formulación para vertido o manchado se puede preparar mediante disolución, suspensión o emulsión de los compuestos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado ajustado a la piel. También se pueden incluir otros excipientes, tales como, por ejemplo, un tensioactivo, colorante, antioxidante, estabilizante, adhesivo, etc. Los
20 disolventes considerados 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, metiletilcetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos, DMF, parafina líquida, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o 2,2-dimetil-4-oxi-
25 metilen-1,3-dioxolano.

En algunas realizaciones, una formulación tópica (especialmente una formulación para vertido o manchado) comprende un transportador que fomenta la absorción o la penetración de los compuestos a través de la piel hasta el torrente sanguíneo, otros fluidos corporales (linfa), y/o tejido corporal (tejido graso). Los ejemplos considerados de
30 potenciadores de la penetración dérmica incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceite de silicona, ésteres alifáticos, triacilglicéridos y alcoholes grasos.

Las formulaciones típicas también pueden comprender (o como alternativa), por ejemplo, uno o más agentes de
35 diseminación. Estas sustancias actúan como transportadores que ayudan a distribuir un principio activo sobre la piel o el pelo del animal receptor. Pueden incluir, por ejemplo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácido graso, triacilglicéridos y/o alcoholes grasos. También pueden ser adecuadas varias combinaciones de aceite/disolvente de diseminación, tales como, por ejemplo, soluciones oleosas, soluciones
40 alcohólicas e isopropanólicas (por ejemplo, soluciones de 2-octil dodecanol o de alcohol oleílico), soluciones de ésteres de ácidos monocarboxílicos (por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster láurico del ácido oxálico, éster oleílico del ácido oleico, éster decílico del ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de olerlo, oleato de decilo y ésteres de ácido caproico de alcoholes grasos saturados que tienen una cadena de carbono de 12 a 18 átomos de carbono), 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
45 alifáticos (por ejemplo, glicoles). Cuando la formulación comprende un agente de diseminación, también puede ser ventajoso incluir un dispersante, tales como, por ejemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol, o éter o éster del mismo, propilenglicol, o triacilglicéridos sintéticos.

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

Las formulaciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con, por ejemplo, la técnica conocida utilizando
55 disolventes, agentes solubilizantes, agentes protectores, agentes dispersantes, agentes humectantes, y/o agentes de suspensión adecuados. Los materiales transportadores considerados incluyen, por ejemplo, agua, etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos blandos (por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de maíz), dextrosa, manitol, ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetil acetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos), N-metilpirrolidona, propilenglicol y/o polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400). Los
60 agentes solubilizantes considerados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxi-etileno, éster de sorbitán polioxi-etileno, y similares. Los agentes protectores considerados incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, triclorobutanol, éster de ácido p-hidroxibenzoico, n-butanol y similares.

65 En algunas realizaciones, una formulación parenteral, por ejemplo, se prepara a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los materiales transportadores anteriormente descritos para otras formulaciones. El

compuesto, por ejemplo, se disuelve o se suspende en un líquido que comprende agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. En general, el pH se puede ajustar, si es necesario, con un ácido, base o un tampón adecuado.

5 Otros ingredientes inertes se pueden añadir generalmente a la composición según se desee. A modo de ilustración, se contempla que estos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio, caolín, azúcar comprimible, almidón, sulfato de calcio, dextro o celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón, glicolato sódico de almidón, crosprovidona, celulosa microcristalina, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, povidona, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

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

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

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

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

35 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar infecciones parasitarias tales como infecciones por helmintos en animales. Una "cantidad eficaz", es el volumen o la cantidad de un compuesto necesaria para aliviar o reducir el número de parásitos en un animal, y/o para inhibir el desarrollo de infecciones por parásitos en un animal, en todo o en parte.

40 Esta cantidad se determina fácilmente mediante la observación o la detección de número de patógenos tal como el número de parásitos tanto antes como después de poner en contacto la muestra de patógenos tales como los parásitos incluidos sus estadios con el compuesto de acuerdo con la invención, directa y/o indirectamente, por ejemplo, poniendo en contacto artículos, superficies, follaje o animales con el compuesto.

45 Esto se puede evaluar mediante el recuento de parásitos (especialmente los helmintos) directamente después de una necropsia del animal hospedador.

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

55 Una sola administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención suele ser suficiente para tratar una infección parasitaria tal como una infección por helmintos, preferentemente una infección por nematodos, cestodos o trematodos, más preferentemente una infección por nematodos. Aunque se prefieren de forma típica dicha dosis única, se contempla que se pueden utilizar 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 por helmintos es por lo general mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, un miligramo de compuesto de acuerdo con la presente invención por kilogramo de peso corporal del animal tratado). En algunas de dichas realizaciones, la dosis total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Para ovejas, por ejemplo, la dosis es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg. El mismo intervalo de dosis puede ser adecuado para otras vías de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el mismo intervalo de dosis se utiliza para administración subcutánea. La dosis deseada, sin embargo, puede ser menos en algunos casos donde el compuesto de acuerdo con la presente invención se administra por vía intravenosa.

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

Los factores que afectan la dosificación preferida pueden incluir, por ejemplo, la infección por la especie de parásito a tratar y las etapas de desarrollo de los parásitos, el tipo (por ejemplo, especie y reproducción), la edad, tamaño, sexo, dieta, actividad y estado de salud del animal infectado; la vía de dosificación; consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética, y toxicología de la composición concreta administrada; y si el compuesto de acuerdo con la presente invención se va a administrar como parte de una combinación de principios activos. Así, la cantidad preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar y, por lo tanto, se puede desviar de las dosificaciones típicas definidas anteriormente. La determinación de dichos ajustes de dosis está generalmente comprendida entre las capacidades de la materia.

Ejemplos de las terapias de combinación consideradas

Los usos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan usos en los que un compuesto de acuerdo con la presente invención es el único principio activo administrado al animal receptor. Se contempla, sin embargo, que los usos y composiciones farmacéuticas también abarquen terapias de combinación en las que un compuesto se administra junto con uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables adicionales. El uno o más principios activos adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención adicionales. De forma alternativa o adicional, el uno o más principios activos adicionales pueden ser uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables que no sean compuestos de acuerdo con la presente invención. El uno o más principios activos adicionales pueden dirigirse al mismo parásito y/o a diferentes parásitos y dolencias.

El uno o más principios activos considerados que se pueden administrar junto con los compuestos incluyen, por ejemplo, antihelmínticos, insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables, reguladores de crecimiento de insectos, antiinflamatorios, anti-infectivos, hormonas, preparaciones dermatológicas (por ejemplo, antisépticos y desinfectantes), y sustancias inmunobiológicas (por ejemplo, vacunas y antisueros) para la prevención de enfermedades.

De esta forma, la presente invención también se dirige al uso como medicamento de combinaciones que comprenden a) uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención con b) uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables que difieren en su estructura del componente a). Los compuestos activos b) son preferentemente compuestos antihelmínticos, más preferentemente seleccionados del grupo que consiste en avermectinas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbemicina oxima); pro-bencimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de benzoimidazol, tales como un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o derivados de carbamato de bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxbendazol, flubendazol, y triclabendazol); imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); una tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), organofosfatos (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanide, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinoisoquinolinas (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiaccina); derivados de arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodépsido); paraherquamidas (por ejemplo derquantel); y compuestos de aminoacetonitrilo (por ejemplo monepantel, AAD 1566); tribendimidina (compuesto de amidina); compuestos de amidina (por ejemplo, amidantel y tribendimidina), incluidas todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales, solvatos o N-óxidos.

Las combinaciones preferidas son las que comprenden a) un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1, C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes (o sales, solvatos o N-óxidos de los mismos si es aplicable) y b) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los antihelmínticos avermectinas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, emamectina y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbemicina oxima); pro-bencimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de benzoimidazol, tales como derivados de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol), derivados de carbamato bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxbendazol, flubendazol, y triclabendazol); imidazotioles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), organofosfatos (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanide, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinilo y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinoisoquinolinas (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiaccina); derivados de arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodépsido); paraherquamidas (por ejemplo derquantel); compuestos de aminoacetonitrilo (por ejemplo monepantel, AAD 1566); tribendimidina (compuesto de amidina); y amidantel

(compuesto de amidina); incluidas todas las formas farmacéuticamente aceptables, tales como sales.

5 Las combinaciones comprenden al menos un compuesto seleccionado entre el grupo de compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes (o sales, solvatos o N-óxidos de los mismos si es aplicable) y
 abamectina, ivermectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, moxidectina, milbemicima oxima; o
 closantel, oxiclozanida, rafoxanida, niclosamida); o
 nitroxinilo, nitroscanato, clorsulon); o
 praziquantel, epsiprantel; o
 10 emodépsido, derquantel, monepantel.

Los ejemplos de dichas combinaciones son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con abamectina.

15 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con ivermectina.

20 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emamectina.

25 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con eprinomectina.

30 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con doramectina.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con moxidectina.

35 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con milbemicina oxima.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con closantel.

40 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con oxiclozanida.

45 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con rafoxanida.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con niclosamida.

50 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroxinilo.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroscanato.

55 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con clorsulon.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con praziquantel.

60 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con epsiprantel.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emodépsido.

65 Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con derquantel.

Otros ejemplos son combinaciones de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las

Tablas A, B, C y D siguientes con monepantel.

Son ejemplos de dichas combinaciones las combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con abamectina.

5 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con ivermectina.

10 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emamectina.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con eprinomectina.

15 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con doramectina.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con moxidectina.

20 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con milbemicina oxima.

25 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con closantel.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con oxiclozanida.

30 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con rafoxanida.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con niclosamida.

35 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroxinilo.

40 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroscanato.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con clorsulon.

45 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con praziquantel.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con epsiprantel.

50 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emodepsida.

55 Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con derquantel.

Otros ejemplos son combinaciones de una sal de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con monepantel.

60 Los ejemplos de dichas combinaciones son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con abamectina.

Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con ivermectina.

65 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y

- D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emamectina.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con eprinomectina.
- 5 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con doramectina.
- 10 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con moxidectina.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con milbemicina oxima.
- 15 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con closantel.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con oxiclozanida.
- 20 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con rafoxanida.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con niclosamida.
- 25 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroxinilo.
- 30 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con nitroscanato.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con clorsulon.
- 35 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con praziquantel.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con epsiprantel.
- 40 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con emodepsida.
- 45 Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con derquantel.
- Otros ejemplos son combinaciones de un solvato de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16, C-1 a C-291 y D1-D4 de las Tablas A, B, C y D siguientes con monepantel.
- 50 Los ejemplos de dichas combinaciones son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con abamectina.
- Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con ivermectina.
- 55 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con emamectina.
- 60 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con eprinomectina.
- Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con doramectina.
- 65 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291

de las Tablas A, B, y C siguientes con moxidectina.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con milbemicima oxima.

5 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con closantel.

10 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con oxiclozanida.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con rafoxanida.

15 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con niclosamida.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con nitroxiñilo.

20 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con nitroscanato.

25 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con clorsulon.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con praziquantel.

30 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con epsiprantel.

Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con emodepsido.

35 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con derquantel.

40 Otros ejemplos son combinaciones de un N-óxido de uno de los compuestos A-1 a A-435, B-1 a B-16 y C-1 a C-291 de las Tablas A, B, y C siguientes con monepantel.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con insecticidas o acaricidas farmacéuticamente aceptables. Dichos insecticidas y acaricidas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acetamiprid, acetoprol, amitraz, amidoflumet, avermectina, azadiractina, bifentrina, bifenazato, buprofezina, bistriflurón, clorfenapir, clorfluazurón, clorantraniliprol, clorpirifos, cromafenozida, clotianidina, ciantraniliprol, ciflumetofen, β -ciflutrina, cihalotrina, λ -cihalotrina, cimiazol, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, demiditraz, diafentiurón, diazinón, diflubenzurón, dimeflutrina, dinotefurano, emamectina, esfenvalerato, etiprol, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucirinato, tau-fluvalinato, flufenoxuron, halofenozida, hexaflumurón, imidacloprid, indoxacarb, lufenurón, metaflumizona, metopreno, metoflutrina, metoxifenozida, nitenpiram, novalurón, noviflumurón, permectrina, fosmet, proflutrina, protrifenbuto, pimetrozina, pirafluprol, piretrina, piridalilo, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinotoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifen, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzurón, teflutrina, tetraclorvinfos, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tolfenpirad, tralometrina, y triflumuron. Las referencias generales que describen 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, Reino Unido (2003).

55 En algunas realizaciones consideradas, los compuestos se administran con derivados de piridilmetilamina, tales como, por ejemplo, los derivados de piridilmetilamina analizados en la solicitud de patente europea EP0539588 o en la publicación de solicitud internacional WO2007/115643.

60 En algunas realizaciones consideradas, los compuestos se administran con ácidos nodulispóricos y derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, los compuestos analizados en las patentes de Estados Unidos 5.399.582; 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.221.894; o 5.595.991; o en la publicación de solicitud internacional 1996/29073.

65 Los reguladores del crecimiento de insectos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxuron,

hexaflumurón, lufenuron, ifenuron, tebufenozida, y triflumuron. Estos compuestos tienden a proporcionar tratamiento tanto inicial como sostenido de infecciones parasíticas en todos los estadios del desarrollo de los insectos, incluidos huevos, sobre el animal sujeto, así como en el entorno del sujeto animal.

5 Otros compuestos antiparasíticos considerados como útiles en las terapias de combinación con los compuestos incluyen, por ejemplo, los compuestos de imidazol[1,2-b] piridazina analizados en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005-0182059; compuestos de 1-(4-mono y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol analizados en la patente de los Estados Unidos 7.361.689; compuestos de éter de trifluorometanosulfonanilida oxima analizados en la patente de los Estados Unidos 7.312.248; compuestos de n-
10 [(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida analizados en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2006-0281695; y compuestos de 2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrilo analizados en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2006/0128779; compuestos de isoxazolina analizados en la publicación de solicitud de patente WO 2005-085216, WO 2007/-026965, WO 2007/-070606, WO 2007/-075459, WO 2007/-079162, WO 2007/-105814, WO 2007/-125984, WO 2008/-019760, WO
15 2008/-122375, WO 2008/-150393, WO 2009/-002809, WO 2009/-003075, WO 2009/-022746, WO 2009/-035004, WO 2009/-045999, WO 2009/-051956, WO 2009/-035004.

En los tratamientos combinados previstos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar antes, simultáneamente, y/o después del uno o más principios activos adicionales. Además, los
20 compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en la misma composición que el uno o más principios activos adicionales y/o en composiciones diferentes al uno o más principios activos adicionales. Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención y el uno o más principios activos adicionales se pueden administrar por la misma vía y/o por vías de administración diferentes.

25 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se administran en una terapia de combinación, la relación en peso de los principios activos puede variar ampliamente. Los factores que afectan esta proporción incluyen, por ejemplo, los compuestos en particular; la identidad del uno o más principios activos adicionales que se van a administrar en la terapia de combinación; la vía de dosificación de los compuestos y del uno o más principios
30 activos adicionales; la dolencia y el patógeno diana; el tipo (por ejemplo, especie y reproducción), la edad, tamaño, sexo, dieta, actividad, y estado de salud del animal; y consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicológicos de los compuestos y del uno o más principios activos adicionales. En algunas realizaciones consideradas, por ejemplo, la relación en peso entre los compuestos y el uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, es de aproximadamente 1:3000 a aproximadamente 3000:1. En algunos de dichos casos, la relación en peso es de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 300:1. En otros de dichos
35 casos, la relación en peso es de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 30:1.

Además de los principios activos adicionales, se contempla que los compuestos se puedan administrar con uno o más principios activos adicionales que afecten beneficiosamente (por ejemplo, potencien o prolonguen) la actividad (u otra característica, como la seguridad) de los compuestos. Por ejemplo, se contempla que los compuestos se
40 puedan administrar con uno o más principios sinérgicos, tales como, por ejemplo, piperonil butóxido (PBO) y fosfato de trifenilo (TPP). Otros principios sinérgicos incluyen, por ejemplo, N-(2-etilhexil)-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-dicarboxamida (también conocida como "ENT 8184" o "MGK 264") y Verbutin (también conocido como "MB-599").

Los compuestos pueden formar parte de un kit que es, por ejemplo, adecuado para su uso para realizar el
45 tratamiento anteriormente descrito. El kit comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente 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 la presente invención con otro ingrediente y/o para administrar el compuesto de la presente invención, o una herramienta diagnóstica.
50

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

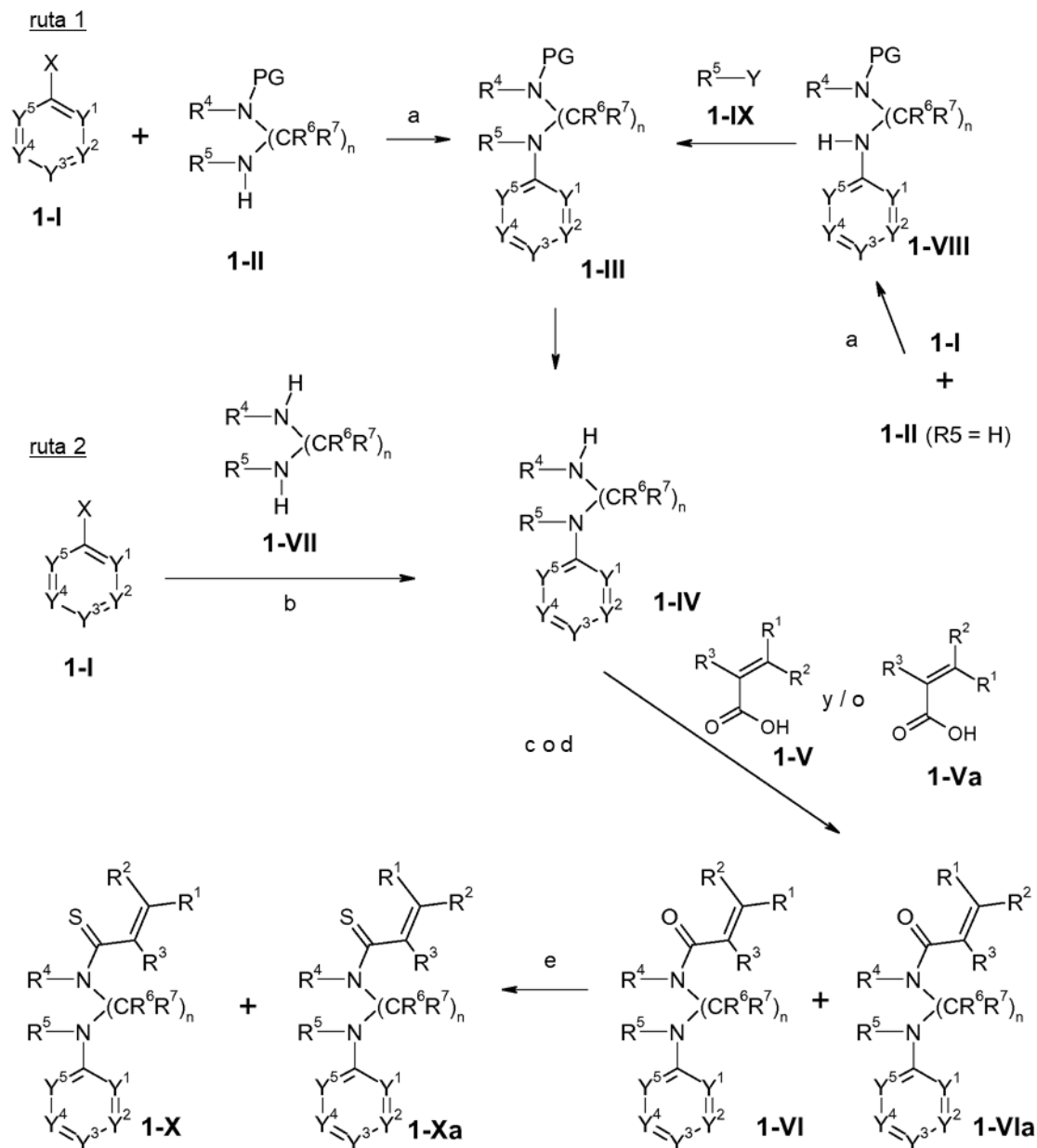
Ejemplos

55 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos.

A. Descripción general de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente memoria descriptiva

60 Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden obtener por varias rutas de síntesis. Un experto en la materia seleccionará la ruta sintética para obtener los compuestos que se describen en la presente memoria descriptiva dependiendo de la naturaleza de sus radicales como se define con respecto a la Fórmula I. Esto se ilustra en los siguientes esquemas.

Esquema 1:



Condiciones ilustrativas: a: acetato de paladio, 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), carbonato de cesio, dioxano; b: K₂CO₃, 140 °C c: cloruro de oxalilo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF) después DCM, trietilamina (TEA); d: Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HBTU), diisopropiletilamina, DMF, temperatura ambiente; e: Reactivo de Lawesson, tetrahidrofurano (THF), 130 °C.

Un compuesto de fórmula general **1-VI** se puede sintetizar como se muestra en el esquema 1: en la ruta 2, un compuesto de heteroarilo **1-I** se hace reaccionar con una diamina **1-VII** para dar **1-IV**. **1-I** contiene un grupo saliente adecuado X, que es preferentemente un halógeno como cloro o bromo. La reacción se realiza preferentemente con catálisis de Pd utilizando una molécula que contiene Pd tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(DBA)₃), un ligando que contiene fósforo tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenilo (Ru-Phos) o 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'bifenilo (BrettPhos), una base como carbonato de cesio o *tert*-butóxido de sodio en un disolvente tal como un disolvente que contienen éter como dietil éter, dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente dioxano o un disolvente inerte tal como tolueno y preferentemente a temperatura elevadas. **1-VII** se utiliza preferentemente en exceso. Como alternativa, la reacción se podría utilizar con catálisis de cobre usando un compuesto de cobre tal como CuI, una base como trietilamina o carbonato de potasio y preferentemente a temperatura elevadas. Dependiendo de la naturaleza **1-I**, el grupo saliente X podría desplazarse por **1-II** en condiciones de sustituciones nucleófilas. Por ejemplo, si X es un grupo saliente como un halógeno o un grupo nitro y

Y¹-Y⁵ están sustituidos por sustituyentes electroatrayentes, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano o, por ejemplo, un disolvente de elevado punto de ebullición como etilenglicolmonometil éter, opcionalmente con la adición de una base tal como, por ejemplo, etildiisopropilamina. O bien, la reacción se puede llevar a cabo sin disolvente usando la diamina **1-VII** en exceso con la adición opcional de una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico. También, si Y¹ y/o Y⁵ en **1-I** es un átomo de nitrógeno, se podría realizar dicha sustitución nucleófila.

La diamina se puede proteger con un grupo protector adecuado, como en **1-II** de la ruta 1. Los grupos protectores (PG) adecuados del nitrógeno en **1-II** incluyen, aunque no de forma limitativa, preferentemente, carbamato de *tert*-butilo (Boc), carbamato de bencilo (Cbz), y similares. Una diamina protegida **1-II** se puede hacer reaccionar en las mismas condiciones que **1-VII**, por ejemplo, mediante catálisis con Pd utilizando una molécula que contiene Pd tal como acetato de paladio, un ligando que contiene fósforo como BINAP, una base como carbonato de cesio o *tert*-butóxido de sodio en un disolvente tal como un disolvente que contiene éter como dietil éter, dioxano o tetrahidrofurano, preferentemente dioxano o un disolvente inerte tal como tolueno. El grupo protector del intermedio **1-III** se puede eliminar por métodos adecuados conocidos para la persona experta en la materia; si PG es un grupo Boc, por ejemplo, el grupo protector se puede eliminar mediante un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico para dar la amina **1-IV**. otros métodos adecuados de protección y desprotección se describen en, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. Sería ventajoso convertir **1-IV** cuando se obtiene por la ruta 2 en el derivado protegido **1-III** para facilitar la purificación, por ejemplo, mediante cromatografía, y eliminar el grupo protector tras la purificación.

Si **1-I** y **1-II** se hacen reaccionar y R⁵ es H, el **1-VIII** resultante se puede hacer reaccionar con **1-IX** para dar el intermedio **1-III**. **1-IX** contiene un grupo saliente adecuado Y, por ejemplo, un cloro y es, dependiendo de la naturaleza del radical R⁵, un agente alquilante o acilante que se hace reaccionar en condiciones conocidas de un experto en la materia. **1-IV** se acila con un derivado de ácido insaturado **1-V** para dar el producto final **1-VI**. **1-V** puede ir acompañado del isómero **1-Va**, de forma que se utiliza una mezcla de **1-V** y **1-Va** en la etapa de acilación.

En este caso se forma una mezcla de **1-VI** y **1-VIa** que se puede separar por métodos conocidos de un experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía. O **1-Va** se puede usar en forma pura en la etapa de acilación para dar **1-VIa**. Así, si en las siguientes descripciones y esquemas se menciona el ácido **1-V**, lo mismo se aplica para el ácido isomérico **1-Va**, bien en su forma pura o como mezcla de **1-V** y **1-Va**. Lo mismo se aplica para los productos de reacción derivados de **1-V**: estos se pueden obtener en forma pura si se utiliza el **1-V** o **1-Va** isoméricamente puros en la etapa de acilación, o bien se pueden obtener en forma de mezcla si se utiliza una mezcla de **1-V** y **1-Va** y se podrían separar a continuación por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía. Existen muchos métodos de acilación conocidos de una persona experta en la materia: **1-V** se puede convertir en un cloruro de ácido con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similar, que se puede aislar o utilizar directamente para reaccionar con **1-IV** en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina para dar **1-VI**.

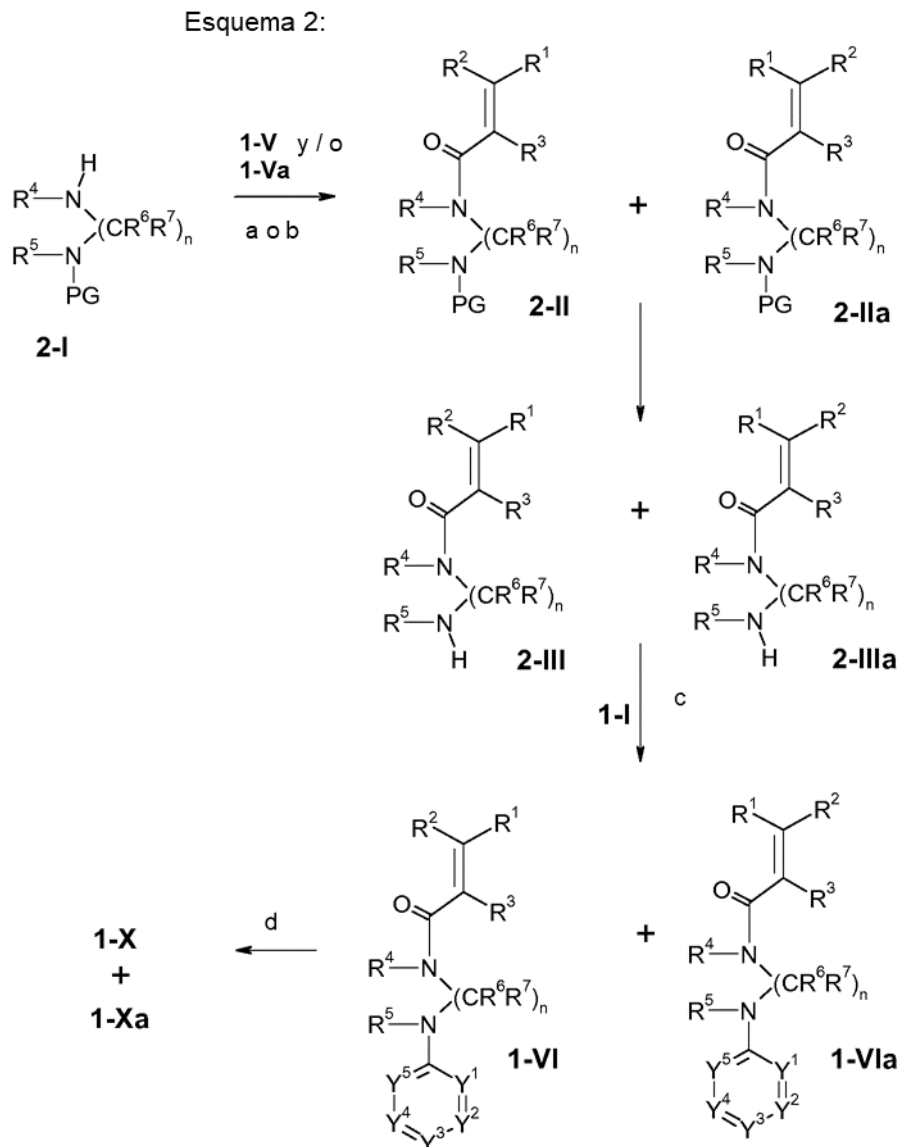
La base también debería tener base polimérica para facilitar la elaboración. La base se debería usar en exceso, el exceso se debería eliminar usando elaboración en medio acuoso o reactivos sobre polímero tal como un cloruro de ácido sobre polímero. El ácido **1-V** también se puede hacer reaccionar directamente con la amina **1-IV** usando reactivos de acoplamiento tales como hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)-uronio (HATU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)-uronio (HBTU), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) o similares. Otros procedimientos de acoplamiento de amidas adecuados se describen en Goodman, M.; Felix, A.; Moroder, L.; Toniolo, C. en el volumen E22a de *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 2002. **1-VI** y **1-VIa** se pueden convertir en su análogo de tiocarbonilo **1-X** y **1-Xa** por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento por microondas. Otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1277-1280. Un compuesto de fórmula general **1-VI** se puede sustituir en Y¹-Y⁵. Este sustituyente puede estar ya presente en el compuesto de heteroarilo **1-I**. Un experto en la materia apreciará que este también se puede introducir en un compuesto **1-III**, **1-IV** o **1-VI**. Por ejemplo, Y¹-Y⁵ en **1-I** se podría sustituir por un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que se puede sustituir por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleofílico en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. O bien, por ejemplo, Y¹-Y⁵ en **1-III** se podría sustituir por un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que se puede sustituir por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleofílico en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. O bien, por ejemplo, Y¹-Y⁵ en **1-IV** se podría sustituir por un grupo saliente potencial tal como, por ejemplo, halógeno, que se puede sustituir por otro grupo, por ejemplo un grupo nucleofílico en, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleófila. **1-I** también se podría sustituir en Y¹-Y⁵ por un grupo que puede reaccionar con un grupo presente en el ligando de reacción **1-II** o **1-VII** como, por ejemplo, el grupo amino de **1-II** o **1-VII**.

En este caso, el grupo de reacción en **1-I** se puede proteger con un grupo protector por métodos conocidos del experto en la materia. Por ejemplo, **1-I** se puede sustituir por un grupo acilo. Este grupo acilo se puede proteger como, por ejemplo, un oxolano antes de la reacción con **1-II** o **1-VII** y desprotegerse con, por ejemplo, una solución acuosa ácida después de la reacción con **1-II** o **1-VII** tal como se describe en, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999. Lo mismo se aplica a los siguientes esquemas de forma análoga.

El compuesto de heteroarilo **1-I** se puede sustituir en el átomo N con oxígeno, siendo así un N-óxido de heteroarilo, por ejemplo, un N-óxido de quinolina o un N-óxido de piridina. Los métodos para sintetizar dichos N-óxidos de heteroarilo se describen en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7a de *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, *Heterenes II*, parte 1, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1991. Un experto en la materia apreciará que las transformaciones sintéticas descritas en el esquema 1 darán como resultado, en este

caso, los correspondientes N-óxidos de heteroarilo de los compuestos de heteroarilo de la fórmula general **1-VI** y **1-VIa**, por ejemplo. O bien, la presencia de dicho N-óxido debería facilitar la formación de **1-IV** o **1-III** a partir de **1-I**. En este caso, el N-óxido se debería retirar por reducción tras sustitución con **1-II** o **1-VII**. Lo mismo se aplica a los siguientes esquemas.

5



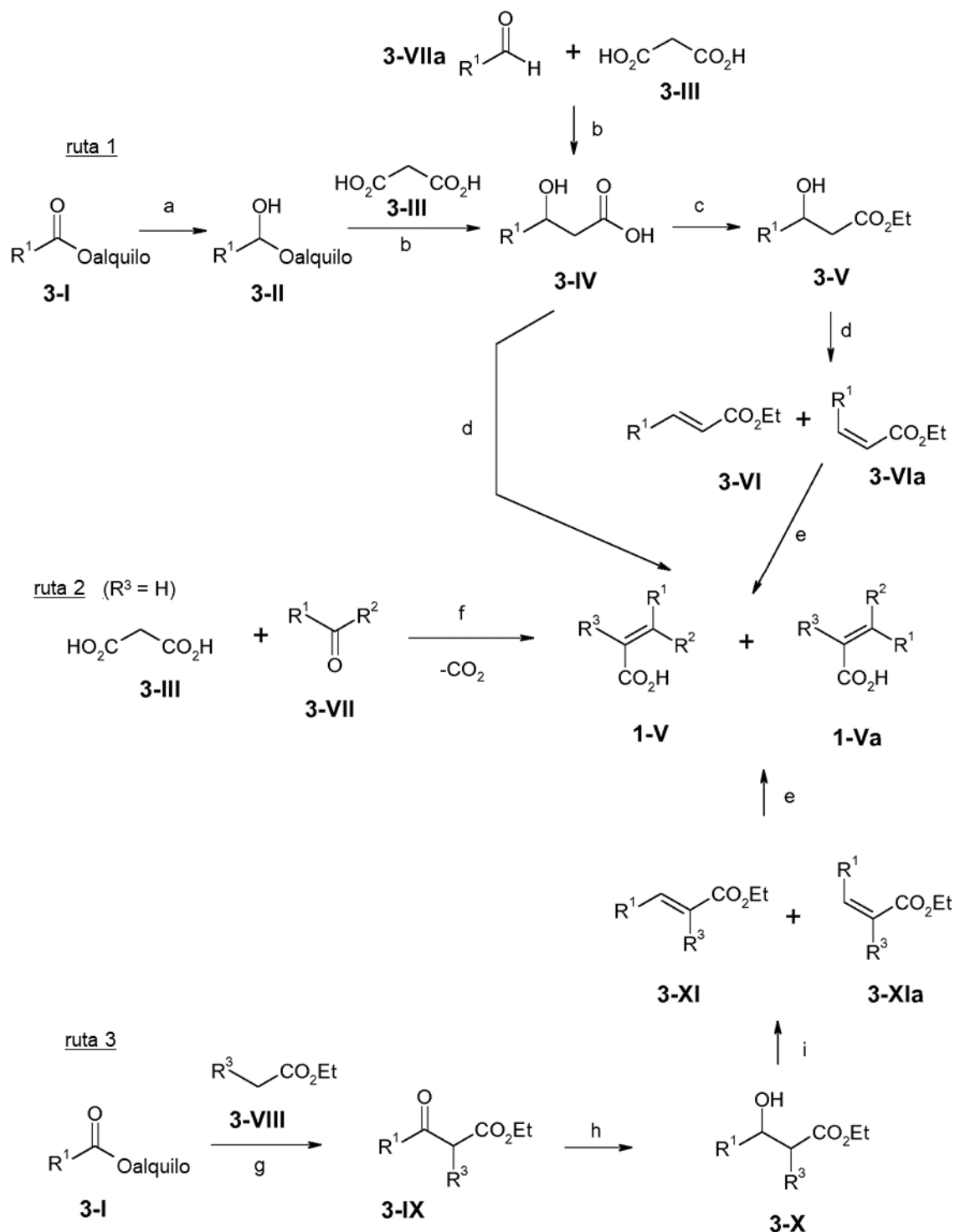
Condiciones ilustrativas: a: cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, trietilamina; b: HBTU, N-etil-diiisopropilamina (EDIPA), DMF, temperatura ambiente; c: acetato de paladio, BINAP, carbonato de cesio, dioxano; d: Reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

10

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

15

Esquema 3:



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

5

Los ácidos insaturados usados para la acilación (1-V en el esquema 1) se pueden sintetizar de varias formas, muchas de las cuales se describen en: J. Falbe en el volumen E5, parte 1 de *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), ácidos carboxílicos, 4ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. El experto en la materia seleccionará la ruta preferida dependiendo de la naturaleza de los radicales R^1 , R^2 y R^3 . Por ejemplo, en el esquema 3, si R^2 es H y R^1 es alquilo, se seleccionará preferentemente la ruta 2. Si R^2 es H y R^1 es alquilo sustituido

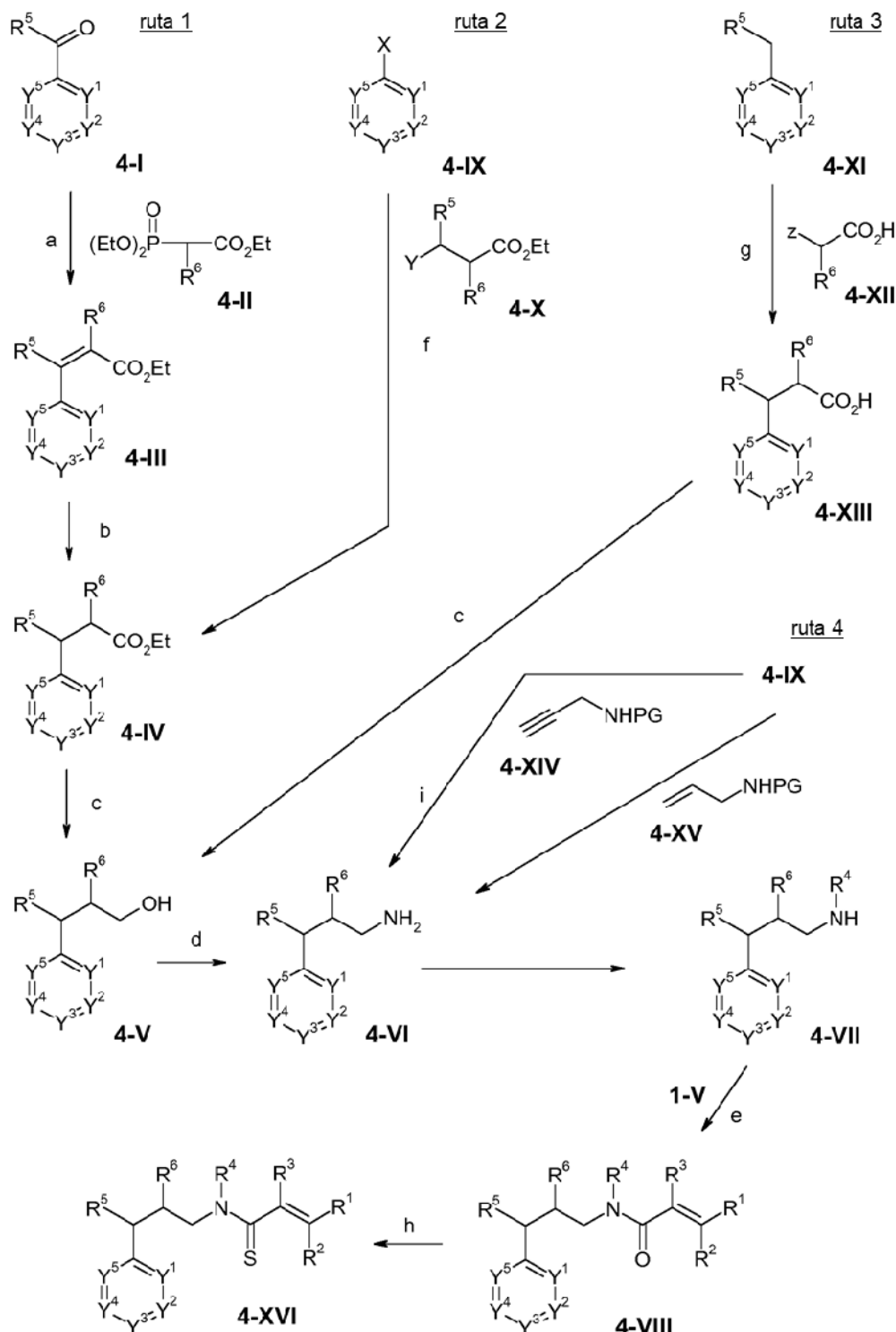
10

con halógeno tal como F y/o Cl, se seleccionará preferentemente la ruta 1 o 3. De acuerdo con la ruta 2 del esquema 3, el ácido malónico 3-III se condensa con un aldehído o cetona **3-VII** para dar directamente el ácido crotonico **1-V**, que puede ir acompañado del isómero **1-Va**. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen el calentamiento de los reactivos en un disolvente, preferentemente piridina con adición de piperidina. De acuerdo con la ruta 1, un éster carboxílico 3-I se reduce al hemiacetal 3-II, que se condensa con ácido malónico de una forma análoga a la ruta 1. Como alternativa, el aldehído **3-VIIa** se puede condensar con el ácido malónico para dar el hidroxiaácido **3-IV**. El hidroxiaácido **3-IV** se podría aislar o usarse directamente en una etapa de deshidratación para dar **1-V**. Preferentemente, el hidroxiaácido se esterifica a 3-V que se deshidrata a **3-VI** y se hidroliza al ácido **1-V**. Los métodos para la deshidratación de **3-IV** y **3-V** se describen en, por ejemplo, M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; P. F. Bevilaqua, J. Org. Chem. 94 (1984), 1430-1434 e incluyen el tratamiento de un hidroxiaácido o de un éster como **3-IV** o **3-V** con P₂O₅ preferentemente a temperaturas elevadas o un tratamiento con dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina.

De acuerdo con la ruta 3, un éster 3-I se condensa con un éster ácido CH **3-VIII** para dar un beta-cetoéster **3-IX** que se reduce al hidroxiaácido **3-X**. Los métodos para condensar un éster con otro éster ácido CH son conocidos para los expertos en la materia, así como los métodos para reducir un grupo ceto a un grupo hidroxilo, y se describen en, por ejemplo, M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042-2046; T. Kitazume; J. Fluorine Chemistry 42 (1989), 17-29. 3-X se convierte a continuación en el ácido crotonico 1-V de una forma análoga a la descrita anteriormente para **5-V**.

En todas las rutas descritas, **1-V** debería ir acompañado del isómero **1-Va**. Dependiendo de la naturaleza de los radicales R¹ y R², los isómeros **1-V** y **1-Va** se pueden formar en proporciones variables. Por ejemplo, si R² es H, el isómero E de **1-V** se forma predominantemente. Los isómeros **1-V** y **1-Va** se pueden separar por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía, y se pueden utilizar como isómeros puros en las reacciones posteriores. O bien, **1-V** y **1-Va** se pueden usar como una mezcla en reacciones posteriores y los productos isoméricos resultantes se pueden separar en una etapa posterior. Los ácidos insaturados con R¹ = SF₅ y R² = H y R³ = H también se pueden obtener como se describe en, por ejemplo, V. K. Brel, Synthesis 2006, 339-343. Los ácidos insaturados con R¹ = alquiltio y alquilsulfonilo y R² = H y R³ = H también se pueden obtener como se describe en, por ejemplo, J. T. Moon, Bioorg. Med. Chem. Letters 20 (2010) 52-55. Muchos ácidos insaturados 1-V utilizados como materiales de partida también están comercialmente disponibles de numerosos proveedores y se relacionan en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD) o SciFinder (ACS).

Esquema 4:



Condiciones ilustrativas: a: THF, LiOH; b: hidrógeno, etanol, Pd/C; c: LiAlH₄; d: 1. ftalimida, PPh₃, N₂(COOEt)₂, THF, 2. N₂H₄, metanol; e: HBTU, EDIPA, DMF; f: Zn/Cu, Pd(PPh₃)₂, dimetilacetamida; g: NaNH₂, NH_{3(l)}; h: Reactivo de Lawesson, THF, 130 °C; i: Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, THF.

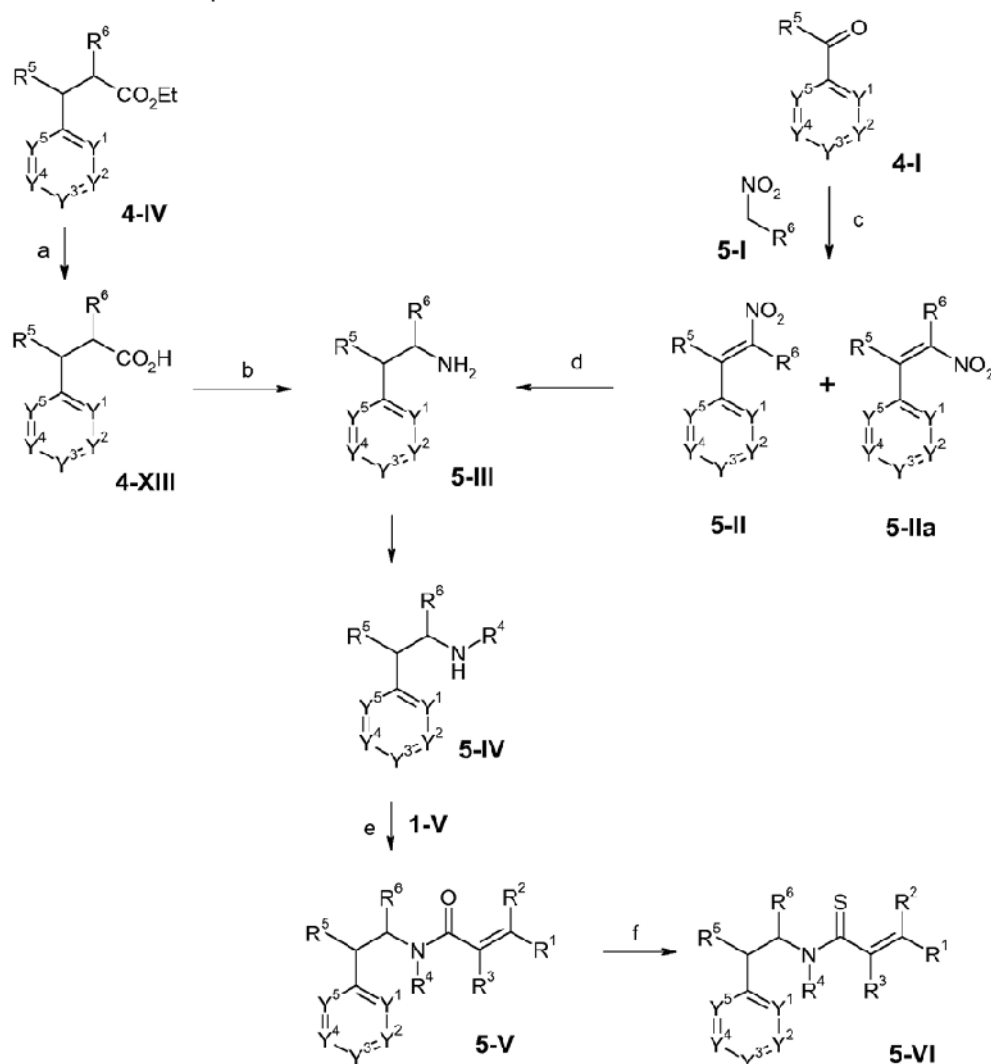
5

Un compuesto de fórmula general 4-VIII se puede sintetizar como se muestra en el esquema 4: en la ruta 1, un compuesto de heteroarilcarbonylo 4-I se hace reaccionar con un derivado de ácido fosfónico 4-II en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para formar el éster insaturado 4-III que se reduce al éster saturado 4-IV por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo, hidrogenación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón activo. La reducción del éster al alcohol 4V mediante, por ejemplo, un reactivo de transferencia

10

de hidruro tal como el hidruro de aluminio y litio va seguida por la transformación para dar la amina **4-VI**. La última transformación se puede conseguir mediante, por ejemplo, la síntesis de Gabriel conocida mediante la formación de un intermedio de ftalimida. La sustitución del nitrógeno de **4-VI** para dar **4-VII** se puede realizar por métodos conocidos del experto en la materia usando, por ejemplo, agentes de alquilación como alquilhalógenos o usando procedimientos de alquilación reductora que se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1288-1292. La acilación con el ácido insaturado **1-V** en condiciones que se han descrito en el esquema 1 proporciona el producto final **4-VIII**. Un experto en la materia puede seleccionar una ruta alternativa dependiendo de la disponibilidad, por ejemplo, de la disponibilidad comercial de los materiales de partida. En la ruta 2, un compuesto de heteroarilo **4-IX** que contiene un grupo saliente adecuado X, como un halógeno, preferentemente un átomo de yodo, se hace reaccionar con un agente orgánico de cinc que se ha sintetizado, por ejemplo in situ, a partir del éster **4-X** que contiene el átomo de halógeno Y, preferentemente un átomo de yodo, por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo, como se describe en Sakamoto, T., Synthesis, (1988), 485-486 para dar el éster intermedio **4-IV**. En la ruta 3, un compuesto de heteroarilalquilo **4-XI** se hace reaccionar con un ácido carboxílico **4-XII** que contiene un átomo de halógeno z para dar el ácido sustituido **4-XIII** como se describe en, por ejemplo, Adger, B. M., et. al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1988), 2791-2796, que se reduce al intermedio de hidroxí **4-V** por métodos conocidos del experto en la materia. En la ruta 4, un compuesto de heteroarilo **4-IX** que contiene un grupo saliente adecuado X, como un halógeno, preferentemente un átomo de yodo o bromo, se hace reaccionar con una amina protegida **4-XIV** que contiene un triple enlace en el extremo mediante un acoplamiento de tipo Sonogashira. La reducción del triple enlace y la eliminación del grupo protector proporciona la amina **4-VI**. Como alternativa, **4-IV** se puede obtener por acoplamiento de la amina protegida **4-XV** que contiene un doble enlace en el extremo con **4-IX** en una reacción de tipo Heck seguido por reducción y desprotección. La conversión en el análogo de tiocarbonilo **4-XVI** se puede conseguir por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento por microondas. Otros métodos se describen en, por ejemplo, Smith, M.B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; Nueva Jersey, 2007, 1277-1280.

Esquema 5:

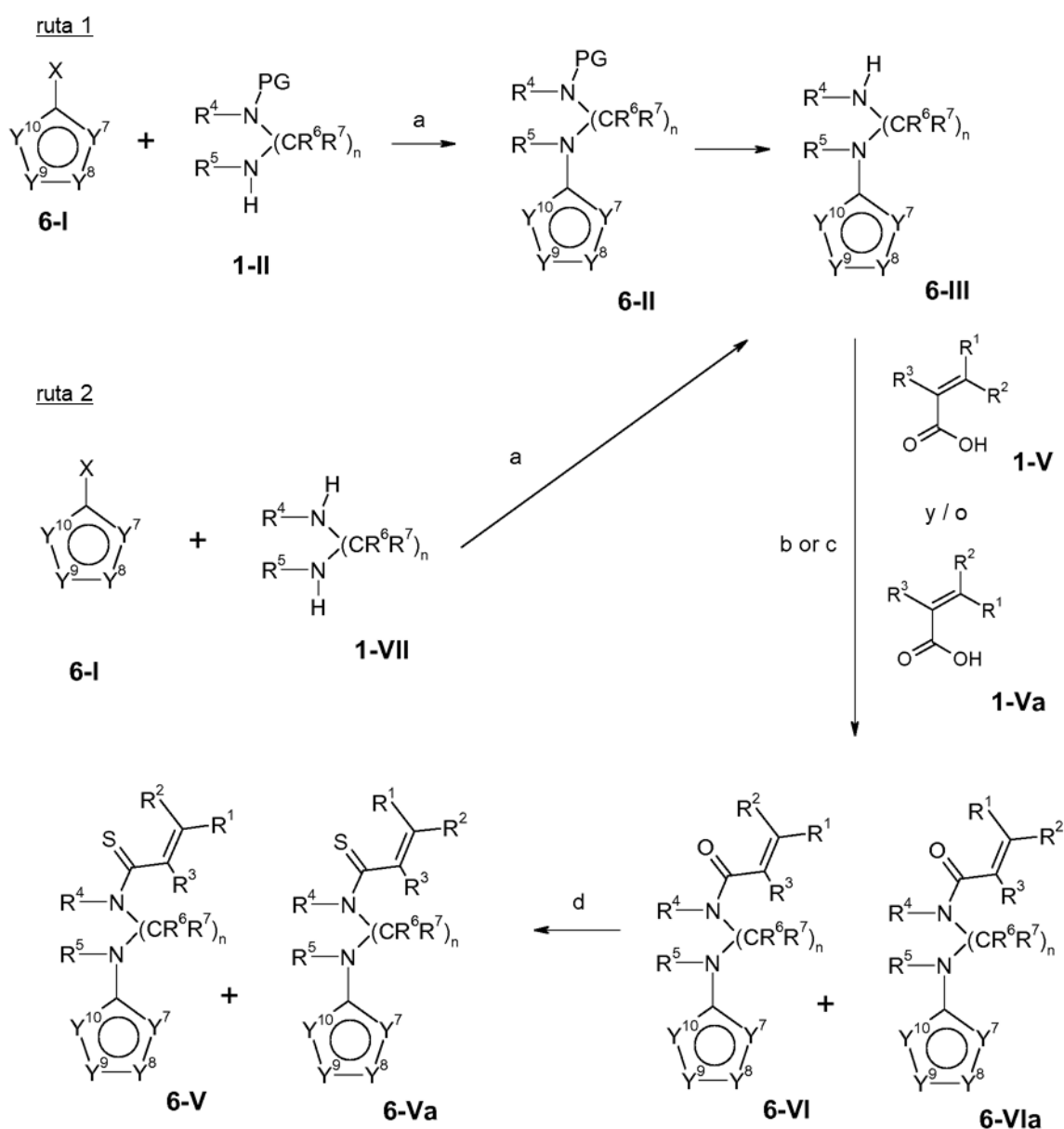


Condiciones ilustrativas: a: NaOH, H₂O; b: NaN₃, H₂SO₄; c: 1. DCM, TEA 2. DCM, cloruro de metanosulfonylo, TEA; d: hidrógeno, níquel Raney, metanol; e: HBTU, EDIPA, DMF; f: Reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

5 Los compuestos de la fórmula general **5-V** se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 5: un ácido heteroarilcarboxílico **4-XIII** que se ha descrito en el esquema 4 se transforma en la amina **5-III** con una reacción de Schmidt como se describe en, por ejemplo, Claudi, F. et al. Eur. J. Med. Chem. 30(5), (1995), 415-421. **4-XIII** también se puede obtener por hidrólisis del éster **4-IV** que se ha descrito en el esquema 4. Como alternativa, un compuesto de heteroarilcarbonilo **4-I** se puede transformar en una mezcla de **5-II** y el isómero **5-IIa** como se describe en, por ejemplo, el documento WO2008/125839 (ejemplo 36) seguido por reducción a **5-III** como se describe en, por ejemplo, Monti, D. et al. Farmaco, 36(6), (1981), 412-418. La amina primaria de **5-III** se sustituye a continuación como se ha descrito en el esquema 1 y la acilación con un ácido insaturado como se ha descrito en el esquema 1 proporciona el producto final **5-V**. La conversión en el análogo de tiocarbonilo **5-VI** se puede conseguir por tratamiento con, por ejemplo, reactivo de Lawesson con calentamiento por microondas.

15

Esquema 6:

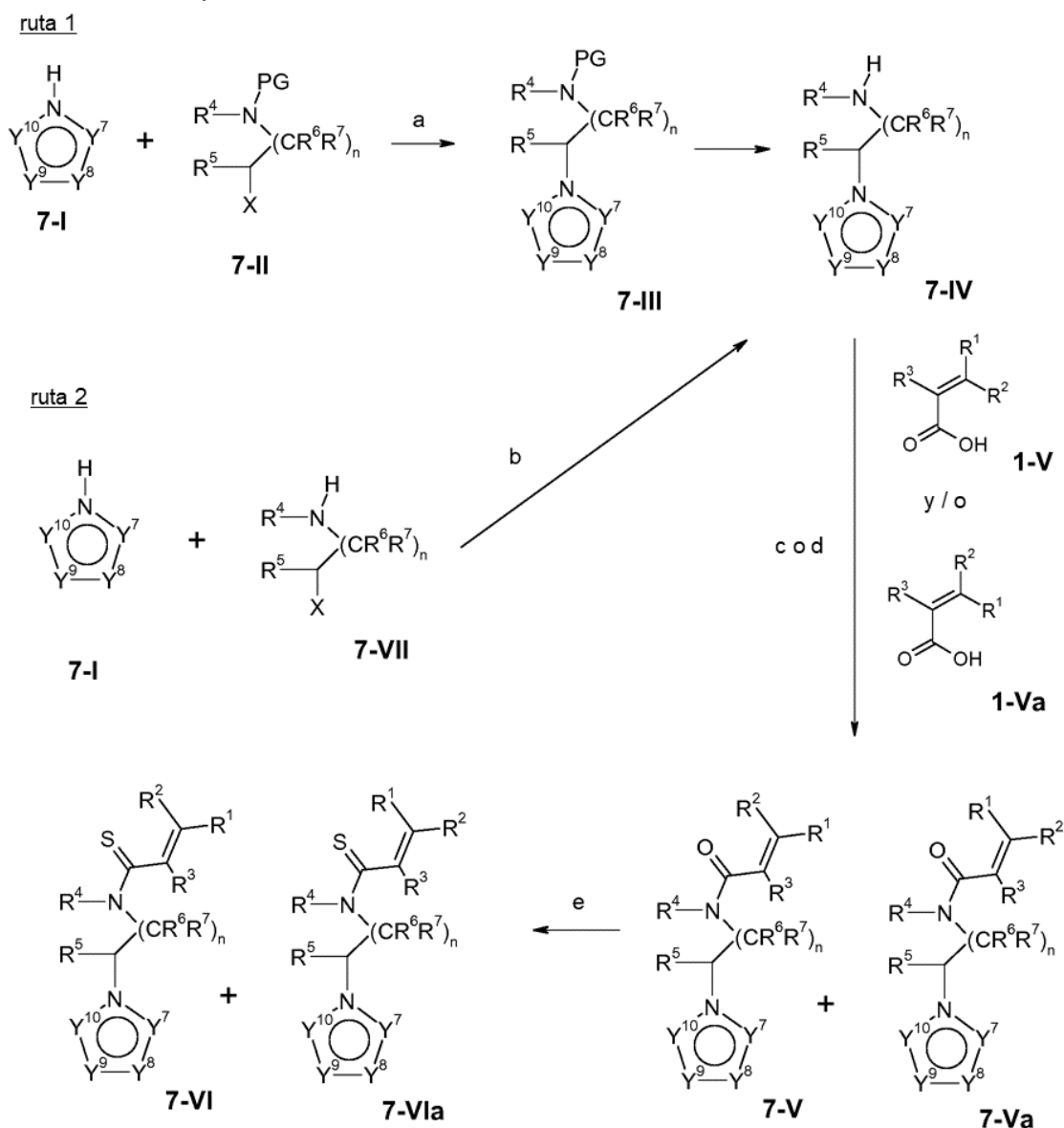


Condiciones ilustrativas: a: K₂CO₃, 140 °C b: cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, TEA; c: HBTU, EDIPA, DMF, temperatura ambiente; d: Reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

20

Los compuestos de fórmula general **6-VI** se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 6: En la ruta 2, un compuesto de heteroarilo **6-I** se hace reaccionar con una diamina **1-VII** para dar **6-III**. **6-I** contiene un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo o un grupo nitro. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente como un alcohol, o un disolvente derivado de diol tal como etilenglicolmonometil éter o en un disolvente tal como dioxano o se puede llevar a cabo sin disolvente. Debería estar presente una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción se realiza preferentemente a temperatura elevadas, y preferentemente se utiliza la diamina **1-VII** en exceso. La diamina puede estar monoprotectida como en **1-II** (la protección se ha descrito en el esquema 1) y utilizarse como se describe en la ruta 1 para dar **6-II**. La desprotección en las condiciones ya descritas en el esquema 1 proporciona después el compuesto de amino **6-III**. Dicha sustitución nucleófila de **6-I** es adecuada si **6-I** es un pirrol (Y^7 o Y^{10} es N), tiofeno (Y^7 o Y^{10} es S), furano (Y^7 o Y^{10} es O) o un derivado de anillo benzo de los mismos como benzotiofeno, benzofurano o benzopirrol, en los que estos heteroaromáticos están preferentemente sustituidos por sustituyentes electroatrayentes. Especialmente adecuada es dicha reacción si **6-I** es un imidazol (Y^7 y Y^{10} son ambos N y un N está preferentemente sustituido con un grupo alquilo), un tiazol (Y^7 e Y^{10} son N y S, respectivamente) o un oxazol (Y^7 e Y^{10} son N y O, respectivamente) un derivado de anillo benzo de los mismos. Como alternativa, la reacción entre **6-I** y la amina **1-II** o **1-VII** se puede llevar a cabo con catálisis de Pd usando una fuente de Pd, un ligando tal como un ligando de fosfina y una base como se describe en, por ejemplo, Hooper, M. W., et al. J. Org. Chem. 68, (2003), 2861-2873 o Charles, M. D., et al., Org. Lett. 7(18), (2005), 3965-3968. La catálisis con Pd es especialmente útil si el heteroaromático **6-I** no está activado para la sustitución nucleófila por tener un sustituyente electroatrayente o bien si ninguno de Y^7 o Y^{10} es un heteroátomo. **6-III** se acila a continuación mediante el ácido insaturado **1-V** para dar la amida **6-VI**, tal como se describe en el esquema 1. **1-V** puede ir acompañado del isómero **1-Va** de forma que se obtiene una mezcla de **6-VI** y **6-VIa** que se puede separar mediante, por ejemplo, cromatografía.

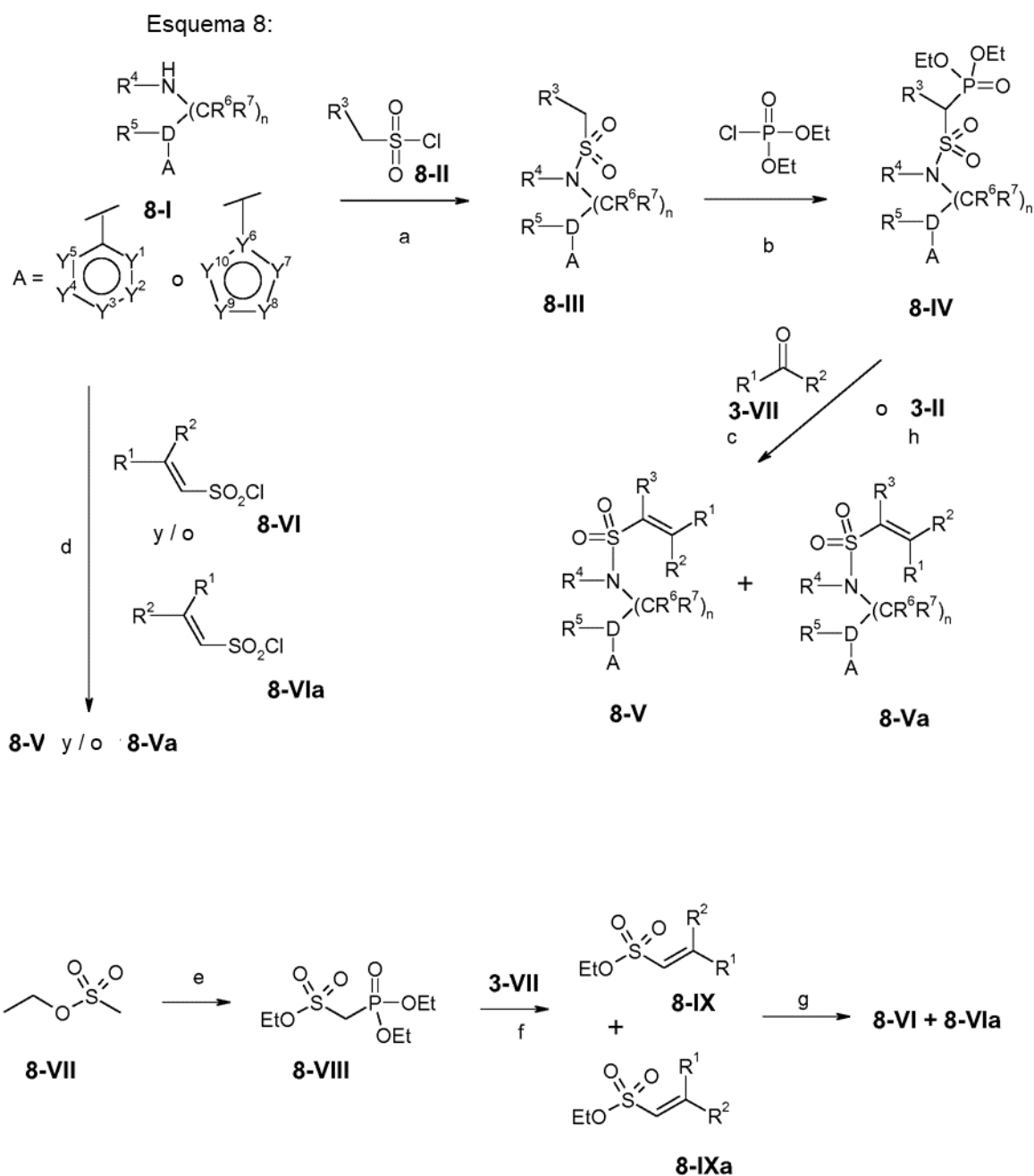
Esquema 7:



Condiciones ilustrativas: a: NaH, DMF, 100 °C; b: acetonitrilo, NaOH, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, calor; c: cloruro de oxalilo, DCM, DMF después DCM, TEA; d: HBTU, EDIPA, DMF, temperatura ambiente; e: Reactivo de Lawesson, THF, 130 °C.

5 Un compuesto de fórmula general **7-V** se puede obtener como se ha descrito en el esquema 7: el compuesto de heteroarilo **7-I** se hace reaccionar en la ruta 1 con el agente alquilante **7-II** que contiene un átomo de nitrógeno protegido y un grupo saliente X que es, por ejemplo, un halógeno tal como un átomo de cloro o bromo en presencia de una base como, por ejemplo, hidruro de sodio preferentemente a temperaturas elevadas como se describe en, por ejemplo, Buchholz, M., et al., J. Med. Chem. 49(2), (2006) 664-677. Como alternativa, **7-I** se alquila con **7-VII** que contiene un átomo de nitrógeno no protegido en la ruta 2 en, por ejemplo, condiciones de transferencia de fase como se describe en, por ejemplo, He, Y. et al., Org. Lett. 13(17) (2011), 4490-4493, dando **7-IV**. **7-IV** se acila a continuación como se describe en el esquema 1 para dar **7-V** que se puede convertir en su tioanálogo **7-VI** como se describe en los esquemas anteriores.

15

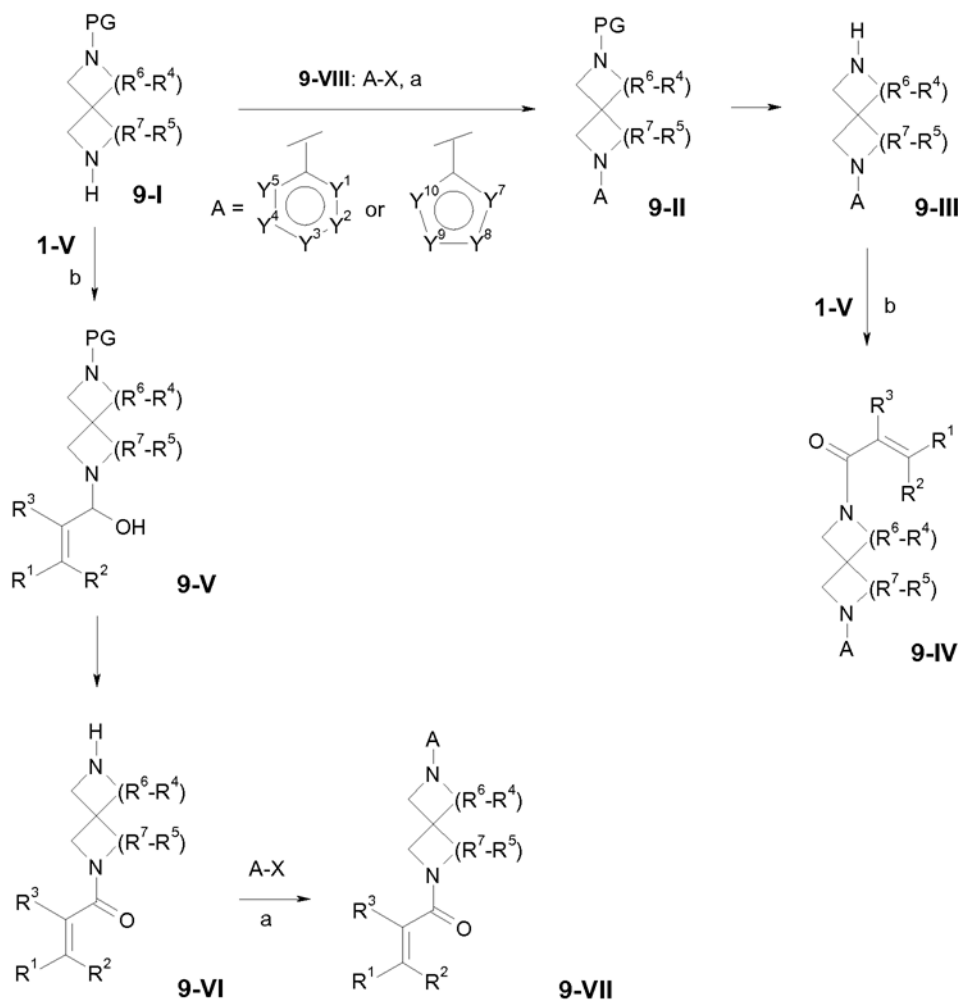


Condiciones ilustrativas: a: DCM, TEA, 0 °C; b: LiN(Si(CH₃)₃)₂, THF, -78 °C; c: LiBr, DBU, THF, -10 °C a temperatura ambiente; d: TEA, DCM, ; e: (EtO)₂POCl, n-butillitio (n-BuLi), THF, -80 °C; f: yoduro de tetrabutilamonio, acetona,

reflujo; g: cloruro de sulfurilo, trifenilfosfina, DCM; h: NaH, THF, 0 °C.

Un compuesto de la fórmula general **8-V** se puede sintetizar como se muestra en el esquema 8: Un compuesto **8-I** que contiene un grupo NH se hace reaccionar con un cloruro de ácido alquilsulfónico **8-II** en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente como diclorometano. **8-I** se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas 1, 2, 4, 5, 6, o 7. La sulfonamida **8-III** se desprotona con una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, o n-butil litio a baja temperatura como -78 °C y se hace reaccionar con clorofosfato de dietilo para dar **8-IV**. **8-IV** se hace reaccionar a continuación con un compuesto de carbonilo **3-VII** para dar el producto final **8-V**. La última etapa se puede llevar a cabo en presencia de bromuro de litio y una base fuerte tal como 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno (DBU), tal como se describe en, por ejemplo, Z. Wróbel, Tetrahedron 57 (2001), 7899-7907. Como alternativa, el hemiacetal **3-II** se puede usar en lugar del compuesto de carbonilo **3-VII** y una base fuerte como hidruro de sodio. Dependiendo de la naturaleza de los radicales R¹, R² y R³, los productos finales isoméricos **8-V** y **8-Va** se pueden formar en diferentes proporciones. Por ejemplo, si R² es H y R³ es H, entonces se forma predominantemente el isómero E de **8V**. Si se forma una mezcla de **8-V** y **8-Va**, esta se puede separar por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía. Como alternativa, el cloruro de vinilsulfonilo **8-VI** se puede sintetizar en primer lugar partiendo del metanosulfonato **8-VII** mediante desprotonación y reacción con clorofosfato de dietilo, seguido por desprotonación y reacción con un compuesto de carbonilo **3-VII** que produce el sulfonato insaturado **8-IX** que se convierte en **8-VI**. Este cloruro de sulfonilo se acopla a continuación con el compuesto de amino **8-I** para dar el producto final **8-VI**.

Esquema 9:



Condiciones ilustrativas: a: Pd₂(dba)₃, BINAP, *tert*-butilato de potasio, TEA, tolueno, b: HBTU, diisopropiltilamina, DMF

Un espirocompuesto, que se forma cuando R⁶ se une a R⁴ para formar un grupo alqueno C₁-C₃ y R⁷ se une junto con R⁵ para formar un grupo alqueno C₁-C₃ que se puede sintetizar como se muestra en el esquema 9: Una diamina espirocíclica **9-I** se acopla a un compuesto de heteroarilo **9-VIII** para dar **9-II**. **9-I** puede estar monoprotectido

con un grupo protector adecuado tales como los que se han descrito en el esquema 1. La síntesis de los compuestos como 9-I se han descrito en, por ejemplo, Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525-3526 y Burckhard, J., Guerot, C., Knust, H., Rogers-Evans, M., Carreira, E.M., Organic Lett. 12 (2010), 1944-1947. La catálisis con Pd se pueden usar utilizando una molécula que contiene Pd tal como acetato de paladio o Pd₂(dba)₃, un ligando que contiene fósforo como BINAP, una base como carbonato de cesio o *terc*-butóxido de sodio en un disolvente tal como un disolvente que contienen éter como dietil éter, dioxano o tetrahidrofurano, o un disolvente inerte tal como tolueno, como se describe en, por ejemplo, Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525-3526. La desprotección y acilación con un ácido insaturado **1-V** da el producto final **9-IV**. La secuencia se podría alterar para que la diamina espirocíclica 9-I se acile primero para dar **9-V**. La desprotección y el acoplamiento con el compuesto de heteroarilo **1-I** da **9-IV**.

Los compuestos de heteroarilo **1-I**, **4-IX**, **6-I** y **7-I** usados como materiales de partida se pueden sintetizar por varios métodos conocidos del experto en la materia. Los derivados de quinolina se describen en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes II, parte 1, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1991; los derivados de piridina se describen en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E7b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes II, parte 2, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1992; pirimidinas, piracinas, quinazolininas y quinoxalininas se describen en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E9b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes IV, parte 2a, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1998; piridazinas y cinolininas en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E9a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes IV, parte I" 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1997; 1,2-tiazoles, 1,2-benzotiazoles, 1,3-oxazoles y 1,3-benzoxazoles en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E8a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes III, parte I, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1993; 1,3-tiazoles, 1,3-benzotiazoles y pirazoles en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E8b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes III, parte 2, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1994; imidazoles, bencimidazoles y oxadiazoles en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E8c de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes III, parte 3, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1994; tiadiazoles en, por ejemplo, E. Schaumann (editor), volumen E8d de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes III, parte 4, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1994; tiofenos, pirroles y furanos en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E6a de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes I, parte 1, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1994; indoles y benzotiofenos en, por ejemplo, R. Kreher (editor), volumen E6b de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Hetarenes I, parte 2, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1994. Muchos compuestos de heteroarilo **1-I** utilizados como materiales de partida también están comercialmente disponibles de numerosos proveedores y se relacionan en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD).

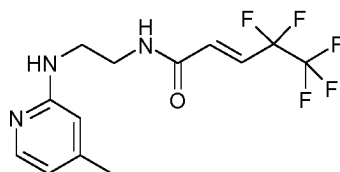
Las aminas **1-II**, **1-VII**, **2-I**, utilizadas como materiales de partida están comercialmente disponibles de numerosos proveedores, así como los ésteres carboxílicos **3-I** y **3-VIII**, aldehídos **3-VIIa**, cetonas **4-I**, ésteres halocarboxílicos **4-X**, ácidos halocarboxílicos **4-XII**, derivados de ácido fosfónico **4-II** y compuestos de carbonilo **3-VII** se relacionan en, por ejemplo, el Symyx Available Chemicals Directory (ACD). Además, los ésteres carboxílicos se pueden obtener por métodos conocidos del experto en la materia y se describen en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E5 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids and Derivatives, parte I, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1985. Asimismo, los aldehídos se pueden obtener por métodos descritos en, por ejemplo, J. Falbe (editor), volumen E3 de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Aldehydes, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1983 y las cetonas como se describe en, por ejemplo, volumen VII, parte 2 a-c de Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Ketones **I-III**, 4^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - Nueva York, 1973-1977.

B. Ejemplos de síntesis

Los siguientes métodos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los compuestos se nombraron con el programa informático Symyx@draw versión 3.1.Net (Symyx Technologies, Inc.).

El experto en la materia puede adaptar fácilmente los métodos descritos en los ejemplos para preparar otros compuestos e intermedios de los mismos. Por ejemplo, un experto en la materia podría sustituir, en los ejemplos, los compuestos de partida ilustrados por otros compuestos de las fórmulas **1-I**, **1-II**, **1-V**, **1-VII**, **1-IX**, **2-I**, **3-I**, **3-II**, **3-VII**, **3-VIIa**, **3-VIII**, **4-I**, **4-II**, **4-IX**, **4-X**, **4-XI**, **4-XII**, **6-I**, **7-I**, **7-II**, **7-VII**, **8-I**, **8-II**, **8-VI**, **8-VII** (por ejemplo, compuestos comercialmente disponibles), realizar adaptaciones rutinarias de las condiciones de reacción, en su caso, y utilizarlos para la síntesis de compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención.

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



Etapa A: 1-Etoxi-2,2,3,3,3-pentafluoro-propan-1-ol

- 5 2,2,3,3,3-Pentafluoropropionato de etilo (10,99 gramos, 57,2 mmol) se disolvió en metanol anhidro (57 ml) y se enfrió bajo atmósfera de argón hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió borohidruro de sodio (2,16 gramos, 57,2 mmol) en cuatro porciones. Tras finalizar la adición, la agitación se continuó durante una hora y la temperatura se mantuvo por debajo de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió ácido clorhídrico 1 M (172 ml) gota a gota de forma que la temperatura permaneció por debajo de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se extrajo con dietil éter (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces) se secaron con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 9,76 g (50,3 mmol, 88 %) que se utilizaron directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Ácido 6,6,7,7,7-pentafluoro-3-hidroxipentanoico

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

Etapa C: 4,4,5,5,5-Pentafluoro-3-hidroxipentanoato de etilo

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

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

- 35 El 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxipentanoato de etilo (11,9 g de la etapa C) se introdujo en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se añadió pentóxido de fósforo en pequeñas porciones hasta que el educto quedó casi completamente absorbido. La temperatura se aumentó lentamente gota a gota hasta $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se obtuvo un jarabe de color marrón. El matraz se conectó a un aparato de destilación, y el producto se aisló por destilación a presión reducida (50 mbar, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se obtuvieron 5,5 g (25,2 mmol, 50 % en 2 etapas).

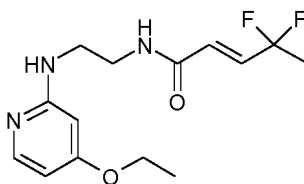
Etapa E: Ácido (E)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico

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

Etapa F: (E)-4,4,5,5,5-pentafluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida

- 50 El ácido (E)-4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-enoico (29 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió cloruro de oxalilo (13 μl , 0,15 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta solución se añadió una solución de N'-(4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (19 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) y diisopropiletilamina (51 μl , 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía NH_3 al 0,1 % y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para proporcionar 18,5 mg (0,057 mmol, 57 %).

Ejemplo 2: Síntesis de (E)-N-[2-[(4-etoxi-2-piridil)amino]etil]-4,4-difluoro-pent-2-enamida (A-15)



Etapa A: 4,4-Difluoro-3-oxo-pentanoato de etilo

- 5 Hexametildisilazida de litio (150 ml de una solución 1 M en THF, 0,15 mol) se enfrió en una atmósfera de argón a -78 °C y se añadió acetato de etilo (15 ml, 0,14 mol) gota a gota con agitación. La agitación se continuó durante una hora a -78 °C, a continuación se añadió 2,2-difluoropropionato de etilo (12 g, 0,089 mol) gota a gota con agitación. La agitación se continuó durante cuatro horas a -78 °C, a continuación se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio (175 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M (50 ml) y se dejó reposar durante la noche. Las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M, salmuera, se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante destilación al vacío (54 mbar, 130 °C) para dar 12,4 g (0,068 mmol, 77 %) de un líquido incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 **Etapa B:** 4,4-Difluoro-3-hidroxipentanoato de etilo

- El 4,4-difluoro-3-oxo-pentanoato de etilo (12,4 g, 0,068 mmol) se disolvió en tolueno (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (3,12 g, 0,083 g) en porciones, y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche con agitación. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1 M. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, la solución resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 8,76 g de un residuo (0,048 mol, 70 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 **Etapa C:** (*E*)-4,4-Difluoropent-2-enoato de etilo

- El 4,4-difluoro-3-hidroxipentanoato de etilo (3,39 g, 0,0186 mol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió difenil-2-piridilfosfina (7,37 g, 0,028 mol) seguido cinco minutos después por azodicarboxilato de di-tercbutilo (2,83 g, 0,028 mol). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo HCl 4 N. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (4 x), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. Tras la destilación a 2 mbar se obtuvieron 5,99 g que aún contenían algo de disolvente, pero se utilizaron directamente en la siguiente etapa.

35 **Etapa D:** Ácido (*E*)-4,4-difluoropent-2-enoico

- El producto de la etapa C se disolvió en etanol (24 ml), se añadió NaOH 4 M (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvieron 2,67 g de un aceite incoloro. MS(ESI) m/z = 135,0 [M-1].

Etapa E: N-(4-Etoxi-2-piridil)etano-1,2-diamina

- 45 Una mezcla de 2-bromo-4-etoxipiridina (500 mg, 2,475 mmol), etano-1,2-diamina (9,9 ml, 150 mmol) y carbonato de potasio (685 mg, 4,95 mmol) se agitó con calentamiento de microondas a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos remanentes se enjuagaron con etanol, y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de NH₃ 7 N 2 %-100 % en MeOH en DCM) para dar 287 mg de un sólido (1,584 mmol, 64 %). MS(ESI) m/z = 182,0 [M+1]⁺.

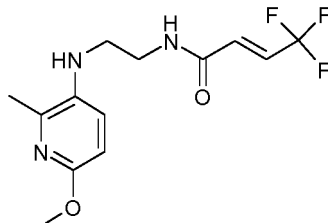
50 **Etapa F:** (*E*)-N-[2-[(4-Etoxi-2-piridil)amino]etil]-4,4-difluoro-pent-2-enamida

- El ácido *E*-4,4-difluoropent-2-enoico (31 mg, 0,23 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (20 µl, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(4-etoxi-2-piridil)etano-1,2-diamina (27 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletamina (88 µl, 0,5 mmol) disuelta en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 18,7 mg de un residuo que se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (gradiente de agua que contenía 0,1 % de ácido trifluoroacético y de 10 % al 100 % de acetonitrilo). El producto obtenido se convirtió en la

base libre por disolución en DCM, lavado con solución de NaOH 1 N, agua, y evaporación hasta sequedad a presión reducida para dar 13,2 mg de un sólido (0,044 mmol, 29 %).

Ejemplo 3: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-[2-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]etil]but-2-enamida (A-39)

5



Etapa A: N-(6-Metoxi-2-metil-3-piridil)etano-1,2-diamina

10 3-Bromo-6-metoxi-2-metilpiridina (50 mg, 0,247 mmol), etano-1,2-diamina (0,083 ml, 1,237 mmol), *tert*-butóxido de sodio (47,6 mg, 0,495 mmol) y dicitclohexil-[3,6-dimetoxi-2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (6,64 mg, 0,012 mmol) se disolvieron bajo atmósfera de argón en 1,4-dioxano anhidro (2,5 ml). A continuación, se añadió Pd₂(DBA)₃ (11,33 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se calentó en un matraz precintado a 70° C durante la noche. La mezcla de
15 reacción se filtró sobre kieselguhr, se enjuagó con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 0,5 % al 10 % de [NH₃ 7 N en MeOH] en DCM para dar 35 mg (0,193 mmol, 78 %) de un aceite de color amarillo. MS(ESI) m/z = 182,2 [M+1]⁺.

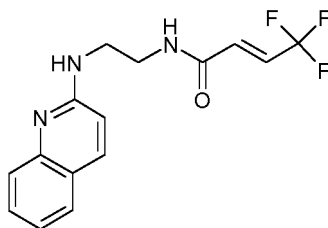
Etapa B: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(6-metoxi-2-metil-3-piridil)amino]etil]but-2-enamida

20

El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (33 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (20 µl, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)etano-1,2-diamina (27 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (88 µl, 0,5 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a
25 temperatura ambiente durante tres horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía un 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 10,5 mg de un sólido (0,035 mmol, 23 %).

Ejemplo 4: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-[2-(2-quinolilamino)etil]but-2-enamida (A-42)

30



Etapa A: N-[2-(2-Quinolilamino)etil]carbamato de *tert*-butilo

35 Acetato de paladio (63 mg, 0,28 mmol), BINAP (250 mg, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano anhidro (9 ml) bajo atmósfera de argón y se sonicaron durante 40 minutos. Se añadieron 2-cloroquinolina (343 mg, 2 mmol) y N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (320 mg, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante tres horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, el precipitado resultante se eliminó por centrifugación y decantación. El sobrenadante se evaporó hasta sequedad a presión
40 reducida. El residuo se disolvió en DCM, se filtró a través de una columna de gel de sílice corta; el producto se eluyó con una mezcla 1 a 1 de DCM y dietil éter. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 137 mg de un sólido (0,44 mmol, 22 %). MS(ESI) m/z = 288,2 [M+1]⁺.

Etapa B: Clorhidrato de N'-(2-quinolil)etano-1,2-diamina

45

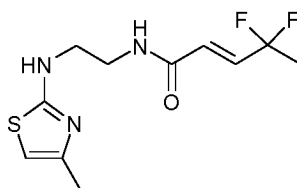
El N-[2-(2-quinolilamino)etil]carbamato de *tert*-butilo (137 mg, 0,44 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (6 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una hora. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se disolvió en THF y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en THF y el producto se precipitó por adición de HCl en dioxano (4N). El precipitado se eliminó
50 mediante filtración, se lavó varias veces con THF, y se secó a presión reducida para dar 55 mg de un sólido (0,226 mmol, 56 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla C: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-(2-quinolilamino)etil]but-2-enamida

5 El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (14 mg, 0,1 mmol) se disolvió en DCM (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (9 μ l, 0,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de clorhidrato de N'-(2-quinolil)etano-1,2-diamina (22 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) seguido por trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. a continuación otro equivalente de la solución de cloruro de ácido (preparada a partir de 14 mg de ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico, 1 ml DCM/DMF y 9 μ l de cloruro de oxalilo, como se ha descrito

10 anteriormente) se añadieron a lo anterior, y la agitación se continuó durante 40 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó con sulfato de magnesio. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía NH₃ al 0,1 % y de 5 % al 100 % de acetonitrilo) para proporcionar 13 mg (0,042 mmol, 42 %).

15

Ejemplo 5: Síntesis de (*E*)-4,4-difluoro-N-[2-[(4-metiltiazol-2-il)amino]etil]pent-2-enamida (C-4)**20 Etapa A:** N'-(4-Metiltiazol-2-il)etano-1,2-diamina

Una mezcla de 2-bromo-4-metiltiazol (502 mg, 2,82 mmol), etilendiamina (15 ml, 224 mmol) y carbonato de potasio (780 mg, 5,64 mmol) se calentó con calentamiento de microondas a 120 °C durante 30 min en un vial cerrado. Se añadió etanol (200 ml), la mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con EtOH y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno y se concentró a presión reducida; esta etapa se repitió dos veces, después de lo cual, se obtuvieron 620 mg de un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

30 Etapa B: N-[2-[(4-metiltiazol-2-il)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de la N'-(4-metiltiazol-2-il)etano-1,2-diamina en bruto (620 mg de la Etapa A) en diclorometano (25 ml) se añadieron trietilamina (785 ml, 5,65 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (625 mg, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, las fases se separaron y las capas acuosas se extrajeron dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir 1,2 g de un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptano). Se obtuvieron 435 mg de un sólido de color blanco (1,69 mmol, 60 % de rendimiento en dos etapas). MS(ESI) m/z = 258,1 [M+1]⁺.

35

40 Etapa C: Clorhidrato de N'-(4-metiltiazol-2-il)etano-1,2-diamina

A una solución de N-[2-[(4-metiltiazol-2-il)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (435 mg, 1,69 mmol) en acetona (20 ml) se añadió HCl (4N en dioxano, 2,6 ml, 10,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con acetona y dietil éter y se dejó secar en condiciones ambientales para dar 290 mg de un sólido de color crema (1,497 mmol, 89 %). MS(ESI) m/z = 158,1 [M+1]⁺.

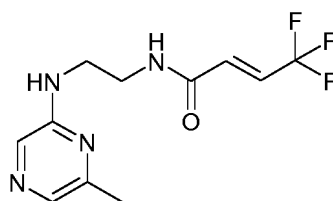
45

Etapla D: (*E*)-4,4-Difluoro-N-[2-[(4-metiltiazol-2-il)amino]etil]pent-2-enamida

50 El ácido (*E*)-4,4-difluoropent-2-enoico (31 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (20 μ l, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de clorhidrato de N'-(4-metiltiazol-2-il)etano-1,2-diamina (24 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (88 μ l, 0,5 mmol) disuelta en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía un 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 11 mg de un sólido (0,04 mmol, 27 %).

55

Ejemplo 6: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-[2-[(6-metilpirazin-2-il)amino]etil]but-2-enamida (A-80)

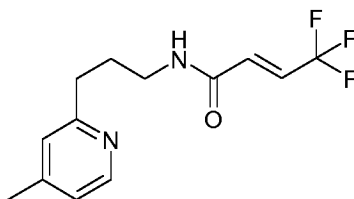
**Etapa A:** N-(6-Metilpirazin-2-il)etano-1,2-diamina

5 2-Bromo-6-metil-pirazina (220 mg, 1.44 mmol) se disolvió en etilendiamina (2 ml) y se agitó con calentamiento por microondas durante 30 minutos a 150 °C en un vial cerrado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. La última etapa se repitió dos veces. El sólido remanente se usó directamente en la siguiente etapa.

10 **Etapa B:** (E)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(6-metilpirazin-2-il)amino]etil]but-2-enamida

El ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (70 mg, 0,5 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (42 µl, 0,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(6-metilpirazin-2-il)etano-1,2-diamina (38 mg, 0,25 mmol) y EDIPA (175 µl, 1 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (2 ml) y dimetilformamida anhidra (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía un 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 19,9 mg de un sólido (0,07 mmol, 14,5 % de rendimiento)

20

Ejemplo 7: Síntesis de (E)-4,4,4-trifluoro-N-[3-(4-metil-2-piridil)propil]but-2-enamida (A-120)25 **Etapa A:** N-[3-(4-metil-2-piridil)prop-2-inil]carbamato de *terc*-butilo

2-Bromo-4-metilpiridina (1 g, 5,81 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se purgó con argón. Se añadieron N-Boc propagilamina (1,083 g, 6,98 mmol) y DABCO (1,304 g, 11,63 mmol) bajo atmósfera de argón seguido por Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,204 g, 0,291 mmol) yoduro de cobre(I) (0,011 g, 0,058 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, el residuo del filtro se enjuagó con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 1 al 10 % de metanol que contenía amoniaco 7 N en DCM) y se usó directamente en la siguiente etapa. MS(ESI) m/z = 247,2 [M+1]⁺.

35 **Etapa B:** N-[3-(4-metil-2-piridil)propil]carbamatato de *terc*-butilo

El residuo de la etapa A se disolvió en etanol absoluto (50 ml). La solución se purgó con argón, y se añadió una suspensión acuosa de Pd/C (9,346 g, 0,325 mmol) en etanol absoluto (20 ml). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 1 al 5 % de metanol que contenía amoniaco 7 N en DCM) para dar 1,22 g (5,4 mmol, 84 %, dos etapas). MS(ESI) m/z = 251,2 [M+1]⁺.

40

Etapa C: Clorhidrato de 3-(4-metil-2-piridil)propan-1-amina

45 N-[3-(4-metil-2-piridil)propil]carbamatato de *terc*-butilo (522 mg, 2,085 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Una solución de HCl en metanol (4 N, 41,7 mmol, 10,43 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró varias veces con dietil éter. El residuo se secó al vacío para obtener un sólido de color marrón (409 mg, cuantitativo). MS(ESI) m/z = 151,2 [M+1]⁺.

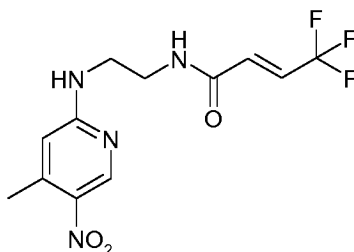
50 **Etapa D:** (E)-4,4,4-Trifluoro-N-[3-(4-metil-2-piridil)propil]but-2-enamida

El ácido (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (64 mg, 0,46 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (40 µl, 0,46 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de clorhidrato de 3-(4-metil-2-piridil)propan-1-amina

(56 mg, 0,3 mmol) y EDIPA (240 μ l, 1,4 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía un 0,1 % de NH_3 y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 47 mg de un sólido (0,17 mmol, 58 % de rendimiento)

5

Ejemplo 8: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-[2-[(4-metil-5-nitro-2-piridil)amino]etil]but-2-enamida (A-147)



10 **Etapa A:** N-(4-Metil-5-nitro-2-piridil)etano-1,2-diamina

A 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina (250 mg, 1,45 mmol) se añadió carbonato potásico (320 mg, 2,32 mmol) seguido por etilendiamina (4,2 g, 70 mmol). La mezcla se calentó y se filtró tras enfriamiento a través de kieselguhr. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 1 al 10 % de metanol que contenía amoníaco 7 N en DCM) para dar 205 mg (1,04 mmol, 72 %) MS(ESI) $m/z = 197,1$ $[M+1]^+$.

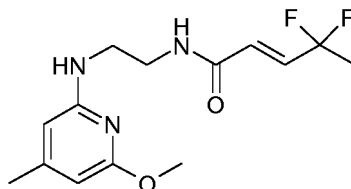
15

Etapa B: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-5-nitro-2-piridil)amino]etil]but-2-enamida

El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (32 mg, 0,23 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (23 μ l, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(4-metil-5-nitro-2-piridil)etano-1,2-diamina (29 mg, 0,15 mmol) y EDIPA (70 μ l, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH_3 y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 2,4 mg de un sólido (0,0076 mmol, 5 % de rendimiento).

25

Ejemplo 9: Síntesis de (*E*)-4,4-difluoro-N-[2-[(6-metoxi-4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida (A-134)



30

Etapa A: N-(6-Bromo-4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina

A 2-bromo-6-fluoro-4-metil-piridina (380 mg, 2 mmol) se añadió carbonato de potasio (552 mg, 4 mmol) seguido por etilendiamina (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 256 mg (1,11 mmol, 56 %) MS(ESI) $m/z = 230,0$ $[M+1]^+$.

35

Etapa B: N-(6-Metoxi-4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina

Sodio (45 mg, 1,96 mmol) se disolvió en metanol (1,5 ml), se añadió N-(6-bromo-4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (69 mg, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó con calentamiento por microondas a 140 °C durante tres horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó varias veces con acetato de etilo y acetonitrilo. Las soluciones de lavado se decantaron del sólido, las soluciones de lavado combinadas se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para dar 58 mg. MS(ESI) $m/z = 182,0$ $[M+1]^+$.

45

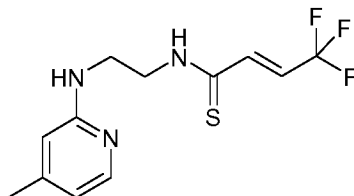
Etapa C: (*E*)-4,4-Difluoro-N-[2-[(6-metoxi-4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida

El ácido (*E*)-4,4-difluoropent-2-enoico (16 mg, 0,12 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano anhidro (1 ml) y dimetilformamida anhidra (0,5 ml), se añadió cloruro de oxalilo (11 μ l, 0,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(6-Metoxi-4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (22 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol) en dimetilformamida anhidra (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. Se preparó otro equivalente del cloruro

50

de ácido como se ha descrito anteriormente, y se añadió, después de lo cual, la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), salmuera, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. Tras la filtración y evaporación hasta sequedad a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 3,3 mg de un sólido (0,011 mmol, 9 % de rendimiento).

Ejemplo 10: Síntesis de (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-entioamida (A-119)



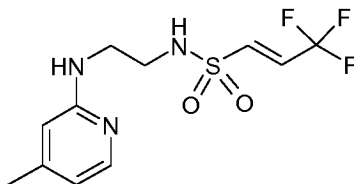
Etapas A: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida

El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (28 mg, 0,2 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (1,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (20 µl, 0,2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (30 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (42 µl, 0,3 mmol) en dimetilformamida anhidra (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. Tras la filtración y evaporación hasta sequedad a presión reducida, el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS(ESI) m/z = 274,1 [M+1]⁺.

Etapas B: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enotioamida

La (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida de la etapa A se disolvió en THF (2 ml) y se combinó con reactivo de Lawesson (40 mg, 0,2 mmol) y se agitó con calentamiento por microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 20 mg de un sólido (0,069 mmol, 34 % en dos etapas).

Ejemplo 11: Síntesis de (*E*)-3,3,3-trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]prop-1-eno-1-sulfonamida (A-122)



Etapas A: N-[2-[(4-Metil-2-piridil)amino]etil]metanosulfonamida

A una solución enfriada (0 °C) de N-(4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (683 mg, 4,52 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió trietilamina (1,26 ml, 9,06 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (370 µl, 4,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 1,04 g de un aceite de color amarillo (4,57 mmol, 95 %) MS(ESI) m/z = 230,1 [M+1]⁺.

Etapas B: N-[2-(*tert*-butoxicarbonil-(4-metil-2-piridil)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]metanosulfonamida (1,04 g, 4,57 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadieron trietilamina (2,52 ml, 18,13 mmol) seguido por *tert*-butoxicarbonil carbonato de *tert*-butilo (5,05 g, 23,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas y se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y DCM, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 5 al 100 % de heptano en acetato de etilo) para dar 1,33 g de un aceite incoloro espeso (3,1 mmol, 68 %) MS(ESI) m/z = 430,2 [M+1]⁺.

Etapas C: N-[2-(*tert*-butoxicarbonil(dietoxifosforilmetilsulfonil)amino)-etil]-N-(4-metil-2-piridil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución enfriada (-78 °C) de N-[2-*terc*-butoxicarbonil-(4-metil-2-piridil)amino]-etil]carbamato de *terc*-butilo (1,33 g de la etapa B, 3,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno una solución de hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 9,3 ml, 9,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante dos horas. Se añadió clorofosfato de dietilo (1,79 ml 12,39 mmol) gota a gota, se continuó la agitación, y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante cuatro horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (3 veces), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 20 al 100 % de heptano en acetato de etilo) para dar 0,699 g de un aceite pegajoso (1,236 mmol, 40 %) MS(ESI) m/z = 566,2 [M+1]⁺.

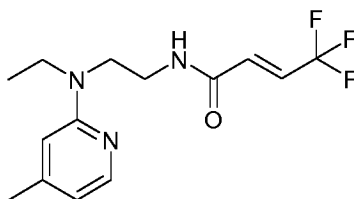
Etapa D: N-(4-metil-2-piridil)-N-[2-[[*(E)*-3,3,3-trifluoroprop-1-enil]sulfonyl-amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[2-(*terc*-butoxicarbonil(dietoxifosforilmetil-sulfonyl)amino)-etil]-N-(4-metil-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo (344 mg, 0,608 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadieron microtamices (4A) e hidruro de sodio (42,5 mg, 1,063 mmol, 60 %) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol (220 mg, 1,525 mmol, 180 µl). La agitación se continuó durante 30 minutos a 0 °C y durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 0 al 100 % de heptano en acetato de etilo) para dar 98 mg de un aceite incoloro (0,239 mmol, 39 %) MS(ESI) m/z = 410,1 [M+1]⁺.

Etapa E: (*E*)-3,3,3-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-2-piridil)amino]etil]prop-1-ene-1-sulfonamida

A una solución enfriada (0 °C) de N-(4-metil-2-piridil)-N-[2-[[*(E)*-3,3,3-trifluoroprop-1-enil]sulfonyl-amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,464 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 3,5 ml, 14 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 10 al 100 % de heptano en acetato de etilo) para dar 103 mg de un sólido de color blanco (0,33 mmol, 72 %)

Ejemplo 12: Síntesis de (*E*)-N-[2-[etil-(4-metil-2-piridil)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (B-7)



Etapa A: 2-Cloro-4-metil-piridina 1-óxido

2-Cloro-4-metilpiridina (1 g, 7,84 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C, mCPBA (70 %, 2,32 g, 9,41 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante varias horas, y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Tras secar (sulfato de sodio) y concentración a presión reducida, se obtuvo 1,0 g de un aceite de color amarillo (6,27 mmol, 80 %) MS(ESI) m/z = 144,0 [M+1]⁺.

Etapa B: N-[2-[etil-(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

2-Cloro-4-metil-piridina 1-óxido (200 mg, 1,393 mmol) y clorhidrato de N-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (783 mg, 3,48 mmol) se añadieron a alcohol *t*-amílico (10 ml). Se añadió carbonato de sodio (878 mg, 10,45 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x), las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 1 al 10 % de metanol en DCM). Se obtuvieron 174 mg (0,59 mmol, 42 %) MS(ESI) m/z = 296,2 [M+1]⁺.

Etapa C: N-[2-[etil-(4-metil-2-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

N-[2-[etil-(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (174 mg, 0,59 mmol), Pd sobre carbón activo (10 %, 125 mg, 0,118 mmol) y ciclohexeno (250 µl, 2,465 mmol) se añadieron a etanol absoluto (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. Se añadió más cantidad de ciclohexeno (250 µl) y el calentamiento se continuó durante 4 horas, después de lo cual, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 0 al 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar 130 mg (0,465 mmol, 79 %) MS(ESI) $m/z = 280,2 [M+1]^+$.

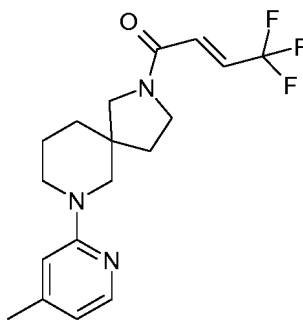
5 **Etapa D:** Diclorhidrato de N-etil-N-(4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina

N-[2-[etil-(4-metil-2-piridil)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (130 mg, 0,465 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se purgó con nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 9,31 mmol, 2,33 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se eliminó por filtración, se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua, y se obtuvo mediante evaporación a presión reducida para dar 58 mg (0,229 mmol, 49 %) MS(ESI) $m/z = 180,2 [M+1]^+$.

Etapa E: (*E*)-N-[2-[etil-(4-metil-2-piridil)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

15 El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (32 mg, 0,23 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (20 μ l, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de diclorhidrato de N-etil-N-(4-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (38 mg, 0,15 mmol) y EDIPA (128 μ l, 0,8 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH_3 y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 29 mg de un sólido (0,096 mmol, 64 % de rendimiento).

Ejemplo 13: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-1-[7-(4-metil-2-piridil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il]but-2-en-1-ona (B-1)



25

Etapa A: 7-(4-metil-2-piridil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de *tert*-butilo

30 2-Bromo-4-metilpiridina (172 mg, 1 mmol) y 3,7-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de *tert*-butilo (1 mmol, 240 mg) se disolvieron en dioxano anhidro (5 ml) bajo atmósfera de argón. $Pd_2(dba)_3$ (0,0165 mmol, 15 mg), Brettfos (30 mg, 0,0495 mmol), y *tert*-butóxido de sodio (80 mg, 0,83 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Se añadió más cantidad de 2-bromo-4-metilpiridina (0,9 mmol, 100 μ l) y la agitación se continuó a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 0 al 20 % de acetato de etilo en DCM) para dar 50 mg de un aceite incoloro (0,15 mmol, 15 %) MS(ESI) $m/z = 332,2 [M+1]^+$.

35

Etapa B: Diclorhidrato de 7-(4-Metil-2-piridil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano

40 El residuo de la etapa A se disolvió en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 79 mg de un sólido (cuantitativo) que se usó directamente en la siguiente etapa.

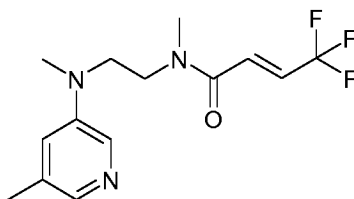
Etapa C: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-1-[7-(4-metil-2-piridil)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-il]but-2-en-1-ona

45

El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (32 mg, 0,23 mmol) se disolvió en diclorometano (0,5 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (20 μ l, 0,23 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esta solución se añadió a una solución de diclorhidrato de 7-(4-metil-2-piridil)-2,7-diazaspiro[4.5]decano (40 mg, 0,13 mmol, la mitad del residuo de la etapa B) y EDIPA (125 μ l, 0,8 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH_3 y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 10 mg de un sólido (0,028 mmol, 9 % de rendimiento para dos etapas).

50

55 **Ejemplo 14:** Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-metil-N-[2-[metil-(5-metil-3-piridil)amino]etil]-but-2-enamida (B-14)



Etapa A: N-metil-N-[2-[metil-(5-metil-3-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo

5 3-Bromo-5-metilpiridina (350 mg, 2,035 mmol), N-metil-N-(2-metilaminoetil)carbamato de *terc*-butilo (686 mg, 3,05 mmol), RuPhos (47,5 mg, 0,102 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (489 mg, 5,09 mmol) se combinaron en tolueno anhidro (15 ml). La mezcla se purgó con argón, se añadió complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en cloroformo (105 mg, 0,102 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de kieselguhr, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 10 al 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar 301 mg (1,078 mmol, 53 %) MS(ESI) m/z = 280,2 [M+1]⁺.

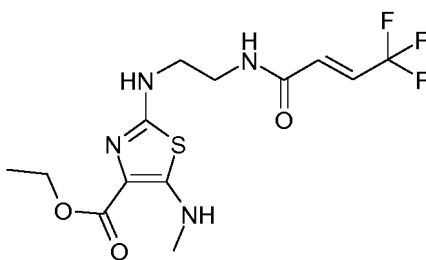
Etapa B: Diclorhidrato de N,N'-dimetil-N-(5-metil-3-piridil)etano-1,2-diamina

15 N-metil-N-[2-[metil-(5-metil-3-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (301 mg, 1,078 mmol) se disolvió en DCM (40 ml). Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 5,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió dietil éter, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Los sólidos se recogieron por filtración, se enjuagaron con dietil éter y se aron a presión reducida para dar 199 mg (0,789 mmol, 73 %) MS(ESI) m/z = 180,2 [M+1]⁺.

Etapa C: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-metil-N-[2-[metil-(5-metil-3-piridil)amino]etil]-but-2-enamida

25 El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (25 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (16 µl, 0,18 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de diclorhidrato de N,N'-dimetil-N-(5-metil-3-piridil)etano-1,2-diamina (36 mg, 0,13 mmol) y EDIPA (132 µl, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 24 mg de un sólido (0,08 mmol, 53 %).

Ejemplo 15: Síntesis de 5-metilamino-2-[2-[[(*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]amino]etilamino]-tiazol-4-carboxilato de etilo (C-24)



Etapa A: 2-[2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)etilamino]-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo

40 El 2-bromo-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo (546 mg, 2,059 mmol) y N-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 8,11 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano anhidro (15 ml). Se añadió EDIPA (3 ml, 17,2 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo precintado durante 23 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 30 al 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar 185 mg (0,537 mmol, 26 %) MS(ESI) m/z = 345,2 [M+1]⁺.

Etapa B: Diclorhidrato de 2-(2-aminoetilamino)-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo

50 a una solución de 2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilamino]-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo (184 mg, 0,534 mmol) en una mezcla de dietil éter (15 ml) y etanol anhidro (15 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 5 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Los sólidos se recogieron por

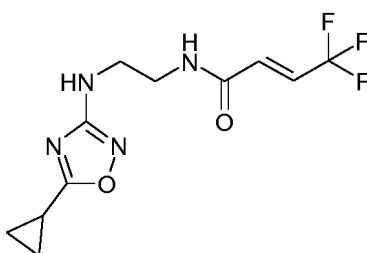
filtración, se lavaron con dietil éter y se secaron a presión reducida para dar 145 mg (0,457 mmol, 86 %). MS(ESI) $m/z = 245,1 [M+1]^+$.

Etapa C: 2-[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etilamino]-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo

5 El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (25 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (16 μ l, 0,18 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de diclorhidrato de 2-(2-aminoetilamino)-5-metilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo (48 mg, 0,15 mmol) y EDIPA (132 μ l, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 ml) y la
10 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH_3 y de 10 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 30 mg de un sólido (0,071 mmol, 47 %).

Ejemplo 16: Síntesis de (*E*)-N-[2-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (C-36)

15



Etapa A: N-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etano-1,2-diamina

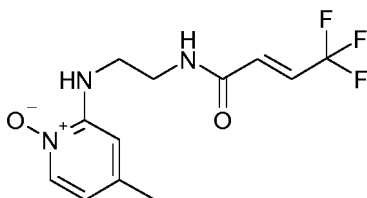
20 3-Cloro-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol (72 mg, 0,5 mmol) y TEA (139 μ l, 1 mmol) se disolvieron en etano-1,2-diamina (3 ml), se introdujeron en un tubo precintado y se calentaron a 125 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida y se utilizó directamente en la siguiente etapa MS(ESI) $m/z = 169,1 [M+1]^+$.

Etapa B: (*E*)-N-[2-[(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (17 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (11 μ l, 0,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etano-1,2-diamina
30 (17 mg, 0,1 mmol) y TEA (42 μ l, 0,3 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (1 ml) y DMF anhidra (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió más cantidad de cloruro de ácido (0,12 mmol como se ha preparado anteriormente) y la agitación se continuó durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC
35 preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH_3 y 5 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 8 mg de un sólido (0,019 mmol, 19 %).

Ejemplo 17: Síntesis de (*E*)-4,4,4-trifluoro-N-[2-[(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]but-2-enamida (D-2)

40



Etapa A: N-[2-[(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo

45 2-Cloro-4-metil-piridina 1-oxido (750 mg, 5,22 mmol, véase el ejemplo 12) se combinó con N-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (4,2 g, 26 mmol) en alcohol *t*-amílico (30 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (2,19 g, 26,1 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 3 al 7 % de metanol en DCM) para dar 500 mg de un aceite incoloro (1,87 mmol, 35,8 %) MS(ESI) $m/z = 268,2 [M+1]^+$.

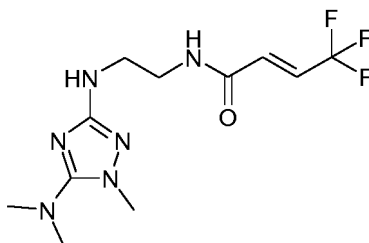
Etapa B: Clorhidrato de N-(4-metil-1-oxo-2-piridil)etano-1,2-diamina

5 N-[2-[(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]carbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 2,99 mmol) se disolvió en una mezcla de dioxano (10 ml), DCM (5 ml) y metanol (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 7,5 ml) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió dietil éter (20 ml), el precipitado se eliminó por filtración, se lavó con dietil éter, y se secó a presión reducida para dar 693 mg de un sólido de color crema (cuantitativo) MS(ESI) $m/z = 168,1 [M+1]^+$.

Etapas C: (*E*)-4,4,4-Trifluoro-N-[2-[(4-metil-1-oxo-2-piridil)amino]etil]but-2-enamida

10 Clorhidrato de N-(4-metil-1-oxo-2-piridil)etano-1,2-diamina (150 mg, 0,736 mmol) se disolvió en DCM (6 ml), se añadió ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (103 mg, 0,736 mmol) seguido por EDIPA (386 μ l, 2,2 mmol), HOBt (30,1 mg, 0,221 mmol) y EDC (141 mg, 0,736 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 2 al 7 % de metanol en DCM) para dar 53 mg (0,183 mmol, 25 %).

20 **Ejemplo 18:** Síntesis de (*E*)-N-[2-[(5-dimetilamino-1-metil-1,2,4-triazol-3-il)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida (C-41)



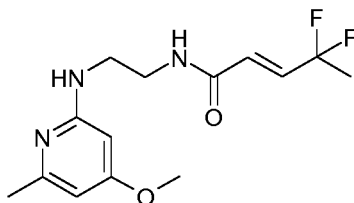
25 **Etapas A:** N3-(2-aminoetil)-N5,N5,1-trimetil-1,2,4-triazol-3,5-diamina

5-Bromo-N,N,2-trimetil-1,2,4-triazol-3-amina (103 mg, 0,5 mmol) yoduro de cobre(I) (4,8 mg, 0,025 mmol) se introdujeron en un vial para microondas precintado y purgado con argón. A continuación se añadieron etano-1,2-diamina (1,5 ml, 22 mmol) y trietilamina (140 μ l, 1 mmol) con una jeringuilla. La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de kieselguhr y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 97 mg (cuantitativo) MS(ESI) $m/z = 185,1 [M+1]^+$.

Etapas B: (*E*)-N-[2-[(5-Dimetilamino-1-metil-1,2,4-triazol-3-il)amino]etil]-4,4,4-trifluoro-but-2-enamida

35 El ácido (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoico (14 mg, 0,1 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (9 μ l, 0,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N3-(2-aminoetil)-N5,N5,1-trimetil-1,2,4-triazol-3,5-diamina (18 mg, 0,1 mmol) y TEA (42 μ l, 0,3 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (1 ml) y DMF anhidra (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y 5 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 8 mg de un sólido (0,026 mmol, 26 %).

45 **Ejemplo 19:** Síntesis de (*E*)-4,4-difluoro-N-[2-[(4-metoxi-6-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida (A-157)



Etapas A: 2-Bromo-6-metilpiridina 1-óxido

50 2-Bromo-6-metilpiridina (36 g, 0,2 mol) se disolvió en ácido acético (700 ml), peróxido de hidrógeno (30 %, 62 ml, 0,6 mol) y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (700 ml) y se extrajo con DCM (4 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

agua, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida para dar 36 g de un líquido pardo (0,19 mol, 94 %) MS(APCI) $m/z = 188,0 [M+1]^+$.

Etapa B: 2-Bromo-6-metil-4-nitro-piridina 1-óxido

5 A ácido nítrico enfriado (concentrado, 168 ml) se añadió ácido sulfúrico (concentrado, 300 ml) con enfriamiento seguido de 2-bromo-6-metil-piridina 1-óxido (35 g, 0,186 mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió lentamente sobre hielo picado. Se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla durante la noche. La mezcla se basificó hasta pH 8 bajo enfriamiento con NaOH (10 N, ca. 1 L), se diluyó con agua (3 l) y se extrajo con DCM (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se evaporó hasta sequedad para dar 27,6 g de un sólido cristalino de color amarillo (0,118 mol, 57 %).

Etapa C: 2-Bromo-6-metil-4-metoxi-piridina 1-óxido

15 2-Bromo-6-metil-4-nitro-piridina 1-óxido (4 g, 17 mmol) se disolvió en metanol (anhidro, 100 ml), y se añadió metóxido de sodio (1,8 g, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, se diluyó con agua (90 ml) y se concentró a presión reducida hasta la mitad de su volumen. La mezcla se extrajo con DCM (5x), las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar 3,3 g de cristales de color amarillo, 15 mmol, 88 %) MS(APCI) $m/z = 217,9 [M+1]^+$.

Etapa D: 2-Bromo-6-metil-4-metoxipiridina

20 2-Bromo-6-metil-4-metoxipiridina 1-óxido (3,3 g, 15 mmol) se disolvió en acetato de etilo (anhidro, 100 ml), se añadió tricloruro de fósforo (6,6 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar 2,4 g de cristales de color beige (12 mmol, 79 %) MS(APCI) $m/z = 203,9 [M+1]^+$.

Etapa E: N-(4-Metoxi-6-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina

30 2-Bromo-6-metil-4-metoxipiridina (202 mg, 1 mmol) se combinó con 1,2-etilendiamina (3 ml) y trietilamina (280 µl, 2 mmol) y se calentó en un tubo precintado a 120 °C durante tres horas con calentamiento por microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró con kieselguhr, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y 2 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 44 mg de un sólido (0,24 mmol, 24 %) MS(ESI) $m/z = 182,1 [M+1]^+$.

Etapa F: (E)-4,4-Difluoro-N-[2-[(4-metoxi-6-metil-2-piridil)amino]etil]pent-2-enamida

35 El ácido (E)-4,4-difluoropent-2-enoico (17 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml que contenía una gota de dimetil formamida), se añadió cloruro de oxalilo (11 µl, 0,12 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se añadió a una solución de N-(4-metoxi-6-metil-2-piridil)etano-1,2-diamina (18 mg, 0,1 mmol) y TEA (42 µl, 0,3 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (1 ml) y DMF anhidra (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2x) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge, gradiente de agua que contenía 0,1 % de NH₃ y 5 % al 100 % de acetonitrilo) para dar 13 mg de un sólido (0,043 mmol, 43 %).

C. Analítica: Métodos de HPLC

Método 1

Sistema de HPLC-MS:

Agilent LC/MSD Trap 1100 series compuesto de:

55 Bomba binaria G 1312A incluido el desgasificador G1379A, muestreador de placa de pocillos G1367A, horno de columna G1316A, detector de matriz de diodos G1315B, y detector de masas G2445D con fuente de APCI.

Sistema cromatográfico:

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

60 Eluyentes:

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

ES 2 744 597 T3

Caudal: 1,0 ml/min,

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	90	10
4	0	100
5	0	100
Tiempo de ejecución: 7 min (equilibrado incluido)		

Métodos de detección:

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

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

Método 2

Sistema de HPLC-MS:

- 10 Agilent LC 1290 Infinity series compuesto de:
 Bomba binaria G4220A, muestreador de placa de pocillos G4226, termostato G1330B, detector de matriz de diodos (G4212A), termostato de columna G1316C, y único detector de masas de cuadrupolo 6130 con fuente de iones multimodo.

15

Sistema cromatográfico:

Columna: Waters Xbridge BEH C18, 2,1*50 mm, 2,5 µ

Horno: 40 °C

Inyección: 0,5 µl

Eluyentes:

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

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

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	98	2
1,2	0	100
1,5	0	100
Tiempo de ejecución: 2 min (equilibrado incluido)		

20

Métodos de detección:

UV a 254 nm, 210 nm
 APCI/ES/MS (100-1000 m/z), iones positivos

25

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

Método 3

Sistema de HPLC-MS:

- 30 Agilent LC 1290 Infinity series compuesto de:
 Bomba binaria G4220A, muestreador de placa de pocillos G4226, termostato G1330B, detector de matriz de diodos (G4212A), termostato de columna G1316C, y único detector de masas de cuadrupolo 6130 con fuente de iones multimodo.

35

Sistema cromatográfico:

Columna: Merck Chromolith gradiente rápido RP18e, 2,0*50 mm

ES 2 744 597 T3

Horno: 40 °C
 Inyección: 0,5 µl

Eluyentes:

Disolvente A: agua/ácido fórmico: 99,9/0,1 vol. /vol.
 Disolvente B: acetonitrilo/ácido fórmico: 99,9/0,1 vol. /vol.
 Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente:

Tiempo [min]	Disolvente A [%]	Disolvente B [%]
0,0	98	2
1,2	0	100
1,5	0	100
Tiempo de ejecución: 2 min (equilibrado incluido)		

5 Métodos de detección:

UV a 254 nm, 210 nm
 APCI/ES/MS (100-1000 m/z), iones positivos y negativos

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

D. Compuestos específicos

15 La Tabla A siguiente proporciona, para cada uno de los compuestos ilustrados de la fórmula (A), la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramos/mol), la señal MS observada (m/z), el tiempo de retención (Tr) del HPLC en minutos y el número del método de HPLC que se ha descrito en el párrafo C anterior ("Analítica: métodos de HPLC") usados para el análisis. Desde el compuesto A-205 hasta el final de la Tabla A, los métodos mediante los que se han sintetizado los compuestos se identifican por referencia a las etapas de síntesis descritas en los ejemplos de síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de síntesis").

20

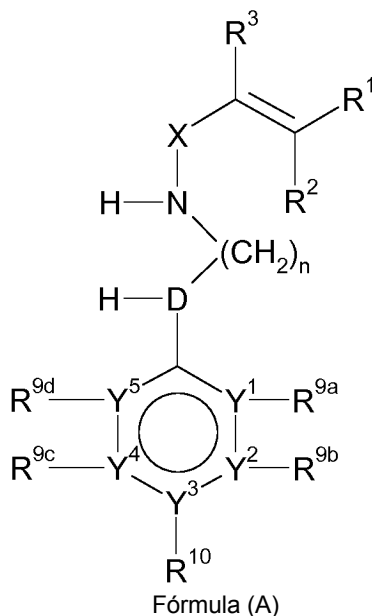


Tabla A (Y³ = C)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-1	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	2,89	260,1	259,2
A-2	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,34	274,1	273,3
A-3	CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,00	256,1	255,3
A-4	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,36	306,2	305,3
A-5	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,67	324,2	323,3
A-6	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,19	270,1	269,3
A-7	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	2,93	292,1	291,2
A-8	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	3,26	310,1	309,2
A-9	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	2,73	256,1	255,3
A-10	CHF ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	2,49	242,1	241,2
A-11	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	1	3,41	274,1	273,3
A-12	CF ₃	H	H	CO	3	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,39	288,2	287,3
A-13	CF ₃	H	H	CO	3	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,48	318,2	317,3
A-14	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,42	304,2	303,3
A-15	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	3	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,35	314,2	313,3
A-16	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,29	300,2	299,3
A-17	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	1	3,27	270,1	269,3
A-18	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	3	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,27	284,2	283,3
A-19	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	H	OCH ₃	1	3,29	290,1	289,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-20	CF ₃	H	H	CO	3	N	C	N	C	C	H	-	OCH ₃	H	H	1	3,22	304,2	303,3
A-21	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	1	2,97	274,1	273,3
A-22	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	1	3,13	288,2	287,3
A-23	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	1	3,60	288,2	287,3
A-24	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	OCH ₃	-	H	H	H	1	3,33	290,1	289,3
A-25	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	H	OCH ₃	1	3,15	286,2	285,3
A-26	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	3	N	C	N	C	C	H	-	OCH ₃	H	H	1	3,09	300,2	299,3
A-27	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	OCH ₃	-	CH ₃	H	H	1	3,54	300,2	299,3
A-28	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	1	2,87	270,2	269,3
A-29	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	1	2,85	270,2	269,3
A-30	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	1	2,99	284,2	283,3
A-31	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	1	3,47	284,2	283,3
A-32	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	OCH ₃	-	H	H	H	1	3,18	286,2	285,3
A-33	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	N	C	-	H	H	-	H	1	2,70	261,3	260,2
A-34	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	OCH ₂ CH ₃	H	H	1	3,36	304,2	303,3
A-35	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	1	3,06	286,2	285,3
A-36	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	OCH ₃	H	H	1	3,03	286,2	285,3
A-37	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	OCH ₂ CH ₃	H	H	1	3,26	300,2	299,3
A-38	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	OCH ₃	H	H	1	2,79	290,2	289,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-39	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	OCH ₃	H	H	1	3,34	304,2	303,3
A-40	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	1	3,21	290,2	289,3
A-41	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	Y ⁴ -CH=CH-CH=CH-Y ⁵	H	1	3,71	310,2	309,3
A-42	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	Y ² -CH=CH-CH=CH-Y ³	Y ³ -CH=CH-CH=CH-Y ⁴	H	H	1	3,74	310,2	309,3
A-43	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	Y ³ -CH=CH-CH=CH-Y ⁴	H	1	3,69	310,2	309,3
A-44	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	1	3,08	284,2	283,3
A-45	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	N	-	CH ₃	H	H	-	2	0,81	275,0	274,2
A-46	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	N	-	OCH ₃	H	H	-	2	0,80	291,0	290,2
A-47	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	N	-	CH ₃	H	CH ₃	-	2	0,87	289,0	288,3
A-48	CL	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,81	240,1	239,7
A-49	H	Cl	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,75	240,0	239,7
A-50	OCH ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,80	250,1	249,3
A-51	SCH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,80	252,1	251,4
A-52	(E)-CHCHCH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,87	246,1	245,3
A-53	COCH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,73	248,1	247,3
A-54	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,83	278,0	277,3
A-55	CH(CH ₃) ₂	H	ch ₃	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,97	262,1	261,4
A-56	ciclopropilo	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,83	246,1	245,3
A-57	(CH ₂) ₂ CCH	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,84	258,1	257,3
A-58	(CH ₂) ₂ SCH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,86	280,0	279,4

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-59	CF ₃	ch ₃	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,95	288,0	287,3
A-60	SF ₅	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,96	332,0	331,3
A-61	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,93	290,0	289,7
A-62	tiofen-2-ilo	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,90	288,0	287,4
A-63	imidazol-4-ilo	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,67	272,1	271,3
A-64	furan-2-ilo	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,86	272,0	271,3
A-65	H	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,71	206,1	205,3
A-66	CH ₃	ch ₃	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,83	234,1	233,3
A-67	fenilo	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,92	282,0	281,4
A-68	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	0,93	336,1	335,3
A-69	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	1,00	354,1	353,3
A-70	CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	0,84	286,1	285,3
A-71	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	0,95	320,0	319,7
A-72	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	G	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	2	0,82	306,1	305,3
A-73	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	2	0,91	324,0	323,3
A-74	CHF ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	2	0,72	256,0	255,3
A-75	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	2	0,85	290,0	289,7
A-76	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	2	0,97	320,1	319,3
A-77	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	2	1,06	338,1	337,3
A-78	CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	2	0,89	270,1	269,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-79	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	2	1,01	304,0	303,7
A-80	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	N	C	-	CH ₃	H	-	H	2	0,80	275,1	274,2
A-81	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	N	C	-	H	CH ₃	-	H	2	0,78	275,1	274,2
A-82	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	2	0,87	322,1	321,3
A-83	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	2	0,95	340,0	339,3
A-84	CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	2	0,78	272,1	271,3
A-85	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	2	0,90	306,0	305,7
A-86	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	N	C	-	CH ₃	CH ₃	-	H	2	0,84	289,0	288,3
A-87	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	2	0,93	306,1	305,3
A-88	CF ₂ CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	2	1,01	324,1	323,3
A-89	CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	2	0,83	256,1	255,3
A-90	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	2	0,95	290,0	289,7
A-91	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	4,05	302,2	301,3
A-92	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	H	1	0,96	290,0	289,3
A-93	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	OCH ₃	1	3,68	304,2	303,3
A-94	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	3,80	304,2	303,3
A-95	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	CH ₃	1	3,08	274,1	273,3
A-96	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	OCH ₃	1	2,94	290,2	289,3
A-97	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	1	3,36	274,1	273,3
A-98	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	1	3,02	288,2	287,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-99	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	1	3,50	284,2	283,3
A-100	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	3,91	298,2	297,3
A-101	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	H	H	1	3,42	286,2	285,3
A-102	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	OCH ₃	1	3,54	300,2	299,3
A-103	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	3,66	300,2	299,3
A-104	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	CH ₃	1	2,96	270,2	269,3
A-105	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	OCH ₃	1	2,84	286,2	285,3
A-106	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	1	3,24	270,2	269,3
A-107	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	1	3,62	262,2	261,4
A-108	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	4,05	276,2	275,4
A-109	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	OCH ₃	H	H	H	1	3,54	264,2	263,3
A-110	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	H	OCH ₃	1	3,68	278,2	277,4
A-111	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	3,78	278,2	277,4
A-112	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	CH ₃	1	3,09	248,2	247,3
A-113	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	OCH ₃	1	2,95	264,2	263,3
A-114	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	1	3,35	248,2	247,3
A-115	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	1	3,00	262,2	261,4
A-116	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	1	3,63	288,2	287,3
A-117	CF ₃	H	H	CO	2	CH	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	2	0,85	273,1	272,3
A-118	CF ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,98	318,2	317,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-119	CF ₃	H	H	CS	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,09	290,1	289,3
A-120	CF ₃	H	H	CO	2	CH	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,91	273,1	272,3
A-121	CH(CH ₃) ₂	H	H	SO ₂	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	1	3,09	270,1	269,4
A-122	CF ₃	H	H	SO ₂	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,94	310,0	309,3
A-123	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	2	0,87	304,1	303,3
A-124	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	2	1,06	318,1	317,3
A-125	CH(CH ₃) ₂	H	H	SO ₂	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	1	3,55	284,2	283,4
A-126	CF ₃	H	H	SO ₂	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	H	2	0,78	296,0	295,3
A-127	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	2	1,03	314,1	313,3
A-128	CF ₂ CL	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	1	3,79	304,2	303,7
A-129	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	BR	H	CH ₃	H	1	3,99	352,1	352,2
A-130	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3	0,94	318,1	317,3
A-131	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3	0,88	314,1	313,3
A-132	CF ₂ CL	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3	1,02	334,0	333,8
A-133	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	CH ₃	H	3	0,85	304,0	303,3
A-134	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	CH ₃	H	3	0,79	300,1	299,3
A-135	CF ₂ CL	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	OCH ₃	H	CH ₃	H	3	0,92	320,0	319,7
A-136	CH(CH ₃) ₂	H	H	CO	2	N	N	N	C	C	-	-	CH ₃	H	H	2	0,74	249,2	248,3
A-137	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	N	C	C	-	-	CH ₃	H	H	2	0,73	275,1	274,2
A-138	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,01	288,1	287,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-139	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,07	302,1	301,3
A-140	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	CN	CH ₃	H	2	0,89	299,1	298,3
A-141	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	n-pirrolidinilo	H	H	H	2	1,10	329,1	328,3
A-142	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	SO ₂ CH ₃	H	H	2	0,77	338,0	337,3
A-143	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CN	2	1,07	327,1	326,3
A-144	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	SCH ₃	H	2	0,88	306,1	305,3
A-145	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	2	1,02	302,1	301,3
A-146	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	NO ₂	2	0,99	319,0	318,3
A-147	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	NO ₂	CH ₃	H	2	0,93	319,0	318,3
A-148	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	SCH ₃	H	H	2	0,95	306,0	305,3
A-149	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	Y ² -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Y ³	H	H	H	2	1,05	314,1	313,3
A-150	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	n-morfolinilo	H	H	H	2	0,95	345,1	344,3
A-151	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	1	3,20	288,1	287,3
A-152	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	n-morfolinilo	H	H	1	3,99	345,2	344,3
A-153	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	SCH ₃	H	H	H	1	3,82	306,1	305,3
A-154	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	CON(CH ₃) ₂	H	H	1	2,78	331,2	330,3
A-155	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	C(CH ₃) ₃	H	H	H	1	4,39	316,2	315,3
A-156	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	2	0,94	304,1	303,3
A-157	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	2	0,90	300,1	299,3
A-158	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,70	318,2	317,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-159	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,57	314,2	313,3
A-160	CF ₂ CL	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	1	3,81	334,2	333,8
A-161	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	CF ₃	H	H	2	1,01	328,0	327,2
A-162	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CF ₃	CF ₃	2	1,02	328,1	327,2
A-163	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	CN	H	H	2	0,84	285,1	284,2
A-164	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	CO ₂ CH ₃	H	H	2	0,86	318,1	317,3
A-165	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	2	0,95	300,1	299,3
A-166	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	H	CH ₂ CH ₃	2	0,98	288,1	287,3
A-167	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CL	H	CH ₃	CONH ₂	2	0,88	351,0	350,7
A-168	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	CL	CH ₃	CN	2	1,14	347,1	346,7
A-169	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	SO ₂ NH ₂	H	H	2	0,69	339,0	338,3
A-170	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	fenilo	H	2	1,04	336,2	335,3
A-171	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2	0,95	288,1	287,3
A-172	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	c	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	CONH ₂	2	0,82	331,2	330,3
A-173	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	n- piperidimilo	H	H	2	0,98	343,2	342,4
A-174	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,95	334,0	334,2
A-175	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	2	0,97	364,0	364,2
A-176	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	COCH ₃	H	H	2	0,80	302,2	301,3
A-177	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	NH ₂	2	0,82	289,2	288,3
A-178	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	NH ₂	2	0,92	303,2	302,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-179	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	2	0,95	332,1	331,3
A-180	CF ₂ CL	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,04	304,1	303,7
A-181	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,04	350,1	348,2
A-182	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,00	320,1	319,3
A-183	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,03	298,2	297,3
A-184	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,10	318,1	317,8
A-185	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,11	362,0	362,2
A-186	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2	1,06	334,2	333,3
A-187	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	0,97	284,2	283,3
A-188	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	2	0,80	224,1	223,3
A-189	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	2	0,87	274,1	273,3
A-190	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	CONHC ₂ H ₅	H	H	1	2,85	331,2	330,3
A-191	CF ₂ Cl	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	CONHCH ₃	H	2	0,73	317,1	316,3
A-192	CF ₂ BR	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	N(CH ₃) ₂	H	H	H	2	1,04	303,1	302,3
A-193	CF ₂ CHF ₂	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	H	-	H	SO ₂ CH ₃	H	2	0,77	338,1	337,3
A-194	CF ₂ CH ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	H	CON(CH ₃) ₂	2	0,81	331,1	330,3
A-195	H	H	F	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	H	NHCOC (CH ₃) ₃	2	1,00	359,2	358,4
A-196	H	H	cf ₃	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	NHCOCH ₃	H	H	2	0,72	317,1	316,6
A-197	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	H	SO ₂ NH ₂	2	0,68	339,0	338,3
A-198	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	H	-	SCH ₃	H	H	2	0,89	306,1	305,3

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	X	n	D	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	Tr	m/z	PM
A-199	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	n- piperidinilo	H	H	H	2	0,75	343,1	342,4
A-200	CF ₃	H	H	CO	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	CH ₃	2	0,88	290,1	289,7
A-201	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	N	C	C	-	Y ² -CH=N-N=Y ³	Y ² -CH=N-N=Y ³	H	H	1	2,57	301,1	300,2
A-202	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	fenilo	H	1	3,84	336,2	335,3
A-203	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	C	C	C	-	H	H	COCH ₃	H	2	0,85	302,1	301,3
A-204	CF ₃	H	H	CO	2	N	N	N	C	C	-	Y ² -C(CH ₃)=N-N=Y ³	Y ² -C(CH ₃)=N-N=Y ³	H	H	2	0,72	315,1	314,3

Tabla A continuación ($Y^3 = C, X = CO, n = 2, D = N$)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-205	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-206	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-207	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-208	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-209	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-210	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	C ₂ H ₅	H	3A; 6B
A-211	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	OCH ₃	H	3A; 6B
A-212	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-213	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	C ₂ H ₅	H	H	H	3A; 6B
A-214	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	C ₂ H ₅	H	H	H	3A; 6B
A-215	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	CH ₃	H	3A; 6B
A-216	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-217	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-218	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-219	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-220	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-221	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-222	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-223	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-224	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	CH ₃	H	H	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-225	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	19A-E; 6B
A-226	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	19A-E; 6B
A-227	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	19A-E; 6B
A-228	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	19A-E; 6B
A-229	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₃	H	19A-E; 6B
A-230	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	19A-E; 6B
A-231	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	19A-E; 6B
A-232	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	19A-E; 6B
A-233	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	19A-E; 6B
A-234	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-235	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-236	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3A; 6B
A-237	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3A; 6B
A-238	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3A; 6B
A-239	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3A; 6B
A-240	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3A; 6B
A-241	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B
A-242	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B
A-243	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B
A-244	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-245	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B
A-246	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3A; 6B
A-247	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-248	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-249	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-250	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-251	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-252	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-253	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3A; 6B
A-254	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-255	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-256	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-257	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-258	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-259	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	ciclopropilo	H	3A; 6B
A-260	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A; 6B
A-261	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A; 6B
A-262	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A; 6B
A-263	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A; 6B
A-264	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-265	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A, 6B
A-266	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	ciclopropilo	H	H	H	3A, 6B
A-267	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-268	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-269	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-270	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-271	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-272	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-273	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	ch ₃	3A, 6B
A-274	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	ch ₃	3A, 6B
A-275	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	ch ₃	3A, 6B
A-276	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	ch ₃	3A, 6B
A-277	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	ch ₃	3A, 6B
A-278	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-279	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-280	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-281	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-282	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-283	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B
A-284	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	CH ₃	H	3A, 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-285	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-286	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-287	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-288	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-289	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-290	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-291	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	C ₂ H ₅	3A; 6B
A-292	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-293	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-294	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-295	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-296	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-297	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-298	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	C ₂ H ₅	H	H	3A; 6B
A-299	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	H	3A; 6B
A-300	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-301	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-302	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-303	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-304	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	H	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-305	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-306	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-307	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-308	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-309	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-310	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	H	3A; 6B
A-311	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-312	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-313	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-314	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-315	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-316	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-317	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	CH ₃	H	3A; 6B
A-318	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-319	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-320	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-321	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 2	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 3	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 4	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	CH ₃	H	CH ₃	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-32 5	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 6	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 7	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 8	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-32 9	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-330	CF ₃	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-331	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-332	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-333	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-334	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-335	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-336	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	H	3A; 6B
A-337	CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-338	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-339	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-340	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-341	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-342	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-34 3	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	H	3A; 6B
A-344	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-34 5	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-34 6	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-34 7	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-34 8	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-34 9	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-350	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-351	CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-352	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-353	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-354	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-355	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-356	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-357	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-358	CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-359	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-360	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-361	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-362	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-363	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B
A-364	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SCH ₃	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁶	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-365	CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-366	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-367	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-368	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-369	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-370	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-371	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	SC ₂ H ₅	3A; 6B
A-372	CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-373	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-374	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-375	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-376	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-377	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-378	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OCH ₃	3A; 6B
A-379	CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-380	CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-381	CF ₂ Cl	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-382	CF ₂ BR	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-383	CF ₂ CH ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-384	CF ₂ CHF ₂	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-385	CF ₂ CF ₃	H	H	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	OC ₂ H ₅	3A; 6B
A-386	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-387	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-388	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-389	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-390	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-391	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-392	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-393	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-394	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-395	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-396	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-397	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-398	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-399	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-400	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-401	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-402	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-403	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-404	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B

(continuación)

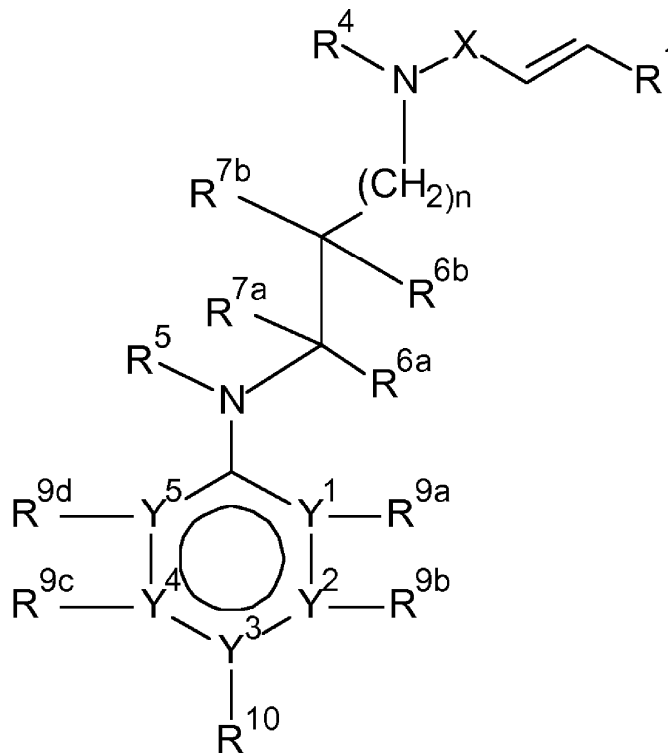
n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-405	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-406	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SCH ₃	H	19A-E; 6B
A-407	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-408	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-409	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-410	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-411	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-412	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-413	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	SC ₂ H ₅	H	19A-E; 6B
A-414	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-415	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-416	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-417	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-418	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-419	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-420	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	CH ₃	H	H	CH ₃	3A; 6B
A-421	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-422	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-423	CF ₂ Cl	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-424	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	R ²	R ³	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9d}	Método sint.
A-425	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-426	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-427	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	3A; 6B
A-428	CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-429	CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-430	CF ₂ CL	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-431	CF ₂ BR	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-432	CF ₂ CH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-433	CF ₂ CHF ₂	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-434	CF ₂ CF ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3A; 6B
A-435	CH ₂ OCH ₃	H	H	N	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	6B

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla A anterior en los que X = SO₂ en lugar de CO y cada uno de los compuestos de la tabla A en los que X = CS en lugar de CO y en los que n es igual a 2 o en los que n es igual a 3 si ya no están contenidos en la tabla A.

- 5 La Tabla B siguiente proporciona, para cada uno de los compuestos ilustrados de la fórmula (A), la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramos/mol), la señal MS observada (m/z), el tiempo de retención (Tr) del HPLC en minutos y el número del método de HPLC que se ha descrito en el párrafo C anterior ("Analítica: métodos de HPLC") usados para el análisis. Si un compuesto contiene un centro quiral, el racemato está presente.



Fórmula (B)

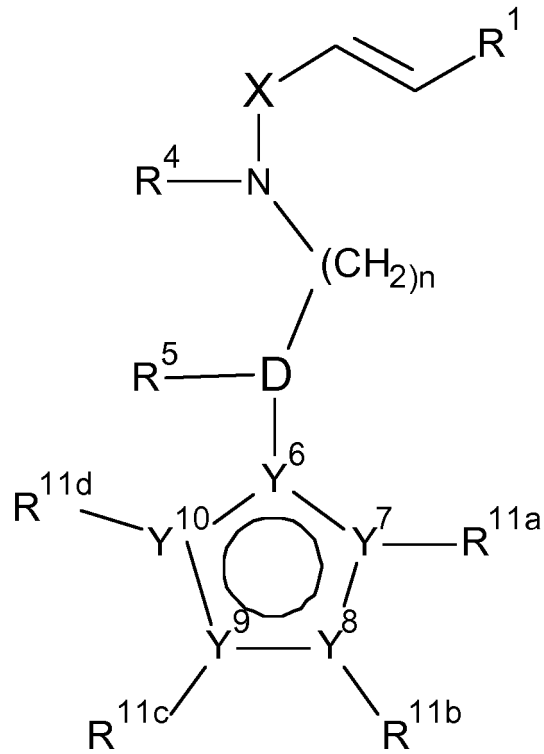
Tabla B (R^{7a} = H, X = CO)

No	R ¹	n	R ^{6A}	R ⁴	R ^{6B}	R ^{7B}	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵	R ^{9A}	R ^{9B}	R ¹⁰	R ^{9C}	R ^{9D}	HPLC	TA	m/z	PM
B-1	CF ₃	1	H	-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,10	354,1	353,4
B-2	CH(CH ₃) ₂	1	H	-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,12	328,2	327,5
B-3	CF ₃	0	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,00	302,1	301,3
B-4	CF ₃	0	H	CH ₃	H	H	CH ₃	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,03	302,1	301,3
B-5	CF ₃	0	H	H	H	H	CH ₃	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,99	288,1	287,3
B-6	CF ₃	0	H	H	bencilo	H	H	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,10	364,1	363,4
B-7	CF ₃	0	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,06	302,1	301,3
B-8	CF ₃	0	H	H	fenilo	H	H	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	1,09	350,1	349,4
B-9	CF ₃	0	CH ₃	H	H	H	H	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,95	288,0	287,3
B-10	CF ₃	0	H	CH ₃	H	H	H	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,93	288,1	287,3
B-11	CF ₃	0	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	C	N	C	C	C	H	-	H	CH ₃	H	2	0,90	302,2	301,3
B-12	CF ₃	0	H	H	H	H	CH ₃	C	N	C	C	C	H	-	H	CH ₃	H	2	0,88	288,1	287,3
B-13	CF ₃	0	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	C	N	C	C	C	H	-	H	CH ₃	H	2	0,94	302,2	301,3
B-14	CF ₃	0	H	CH ₃	H	H	CH ₃	C	N	C	C	C	H	-	H	CH ₃	H	2	0,89	302,2	301,3
B-15	CF ₃	0	H	CH ₃	H	H	H	C	N	C	C	C	H	-	H	CH ₃	H	2	0,84	288,2	287,3
B-16	CF ₃	0	H	H	H	H	COCH ₃	N	C	C	C	C	-	H	H	CH ₃	H	2	0,82	316,1	315,3

15

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

La Tabla C siguiente proporciona, para cada uno de los compuestos ilustrados de la fórmula (A), la estructura, el peso molecular calculado (PM) (gramos/mol), la señal MS observada (m/z), el tiempo de retención (Tr) del HPLC en minutos y el número del método de HPLC que se ha descrito en el párrafo C anterior ("Análítica: métodos de HPLC") usados para el análisis. Desde el compuesto C-43 hasta el final de la Tabla A, los métodos mediante los que se han sintetizado los compuestos se identifican por referencia a las etapas de síntesis descritas en los ejemplos de síntesis del párrafo B anterior ("Ejemplos de síntesis").



10

Fórmula (C)

Tabla C (R⁴ = H, X = CO)

n.º	R ¹	D	R ⁵	N	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11A}	RUB	R ^{11C}	RUD	HPLC	TA	M/Z	PM
C-1	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	H	-	1	2,96	266,1	265,3
C-2	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	CH ₃	-	1	3,18	280,1	279,3
C-3	CF ₂ CH ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	H	-	1	2,84	262,1	261,3
C-4	CF ₂ CH ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	CH ₃	-	1	3,06	276,1	275,3
C-5	CF ₃	CH	H	3	N	C	N	C	C	H	-	H	H	1	2,79	262,1	261,2
C-6	CF ₃	CH	H	1	C	N	C	S	C	-	CH ₃	-	H	1	3,16	265,1	264,3
C-7	CF ₃	N	H	2	C	N	C	C	N	CH ₃	H	H	-	2	0,75	263,1	262,2
C-8	CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	1	3,07	290,1	289,3
C-9	CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	1	2,90	276,1	275,3
C-10	CF ₃	CH	H	2	N	N	N	C	C	-	-	Y ⁹ -CH=CH-CH=CH-Y ¹⁰	Y ⁹ -CH=CH-CH=CH-Y ¹⁰	1	3,31	299,1	298,3
C-11	CF ₃	CH	H	2	N	N	N	C	C	-	-	H	H	1	2,61	249,1	248,2
C-12	CF ₃	CH	H	2	C	S	C	C	N	-	CH ₃	CH ₃	-	1	3,59	293,1	292,3
C-13	CF ₃	CH	H	2	C	N	C	S	C	-	CH ₃	-	H	1	2,97	280,0	279,3
C-14	CF ₃	CH	CH ₃	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	2	0,77	262,1	261,2
C-15	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	CONH ₂	-	2	0,71	309,0	308,3
C-16	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	CN	H	-	3	0,86	291,0	290,3
C-17	CF ₃	N	H	2	C	S	N	C	N	-	-	n-morfolinilo	-	1	3,00	352,1	351,4
C-18	CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	H	-	H	H	2	0,72	248,1	247,2
C-19	CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2	0,74	262,1	261,2
C-20	CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	H	-	Y ⁹ -CH=CH-CH=CH-Y ¹⁰	Y ⁹ -CH=CH-CH=CH-Y ¹⁰	2	0,86	298,1	297,3
C-21	CF ₃	CH	H	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2	0,78	276,1	275,3
C-22	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	-	2	0,95	352,1	351,3
C-23	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	SO ₂ NH ₂	H	-	2	0,52	345,1	344,3
C-24	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	NHCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	-	2	0,63	367,1	366,4

(continuación)

n.º	R ¹	D	R ⁵	N	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11A}	RUB	R ^{11C}	RUD	HPLC	TA	M/Z	PM
C-25	CF ₃	N	H	2	C	N	N	C	N	-	CH ₃	n-morfolinilo	-	2	0,73	349,1	348,3
C-26	CF ₂ CHF ₂	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	2	0,79	308,2	307,3
C-27	CF ₂ CH ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	2	0,74	272,1	271,3
C-28	CF ₂ BR	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	2	0,83	336,1	336,2
C-29	CF ₂ Cl	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	2	0,82	292,1	291,7
C-30	CF ₂ CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH ₂ CH ₃	-	H	H	2	0,88	326,1	325,3
C-31	CF ₂ CHF ₂	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2	0,83	322,1	321,3
C-32	CF ₂ CH ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2	0,79	286,2	285,3
C-33	CF ₂ BR	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2	0,87	352,0	350,2
C-34	CF ₂ Cl	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2	0,86	306,1	305,8
C-35	CF ₂ CF ₃	CH	H	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2	0,92	340,1	339,3
C-36	CF ₃	N	H	2	C	N	0	C	N	-	-	ciclopropilo	-	3	0,84	291,0	290,2
C-37	CF ₃	N	H	2	C	N	N	C	N	CH ₃	-	CH ₃	-	2	0,68	278,1	277,2
C-38	CF ₃	N	H	2	C	N	N	C	N	-	CH ₃	n-piperidinilo	-	2	0,88	347,2	346,4
C-39	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	N	-	H	fenilo	-	2	1,05	342,1	341,4
C-40	CF ₃	N	H	2	C	S	C	C	C	-	SO ₂ C ₂ H ₅	H	H	2	0,88	356,4	357,0
C-41	CF ₃	N	H	2	C	N	N	C	N	-	CH ₃	N(CH ₃) ₂	-	2	0,74	306,3	307,1
C-42	CF ₃	N	H	2	C	N	N	C	N	-	-	SC ₂ H ₅	H	2	0,74	310,1	309,3

Tabla C continuación (X = CO, R⁴ = H, R⁵ = H)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-43	CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 6B
C-44	CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-45	CF ₂ Cl	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-46	CF ₂ CH ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-47	CF ₂ CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-48	CF ₂ CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-49	CF ₂ BR	CH	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-50	CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 6B
C-51	CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-52	CF ₂ Cl	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-53	CF ₂ CH ₃	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-54	CF ₂ CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-55	CF ₂ CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-56	CF ₂ BR	CH	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-57	CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 6B
C-58	CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-59	CF ₂ Cl	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-60	CF ₂ CH ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-61	CF ₂ CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-62	CF ₂ CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-63	CF ₂ BR	CH	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-64	CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 6B
C-65	CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-66	CF ₂ Cl	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-67	CF ₂ CH ₃	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-68	CF ₂ CHF ₂	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-69	CF ₂ CF ₃	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-70	CF ₂ BR	CH	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-71	CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B
C-72	CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-73	CF ₂ Cl	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-74	CF ₂ CH ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-75	CF ₂ CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-76	CF ₂ CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-77	CF ₂ BR	N	2	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-78	CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 6B
C-79	CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-80	CF ₂ Cl	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-81	CF ₂ CH ₃	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-82	CF ₂ CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-83	CF ₂ CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-84	CF ₂ BR	N	2	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-85	CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 6B
C-86	CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-87	CF ₂ Cl	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-88	CF ₂ CH ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-89	CF ₂ CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-90	CF ₂ CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-91	CF ₂ BR	N	2	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-92	CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B
C-93	CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-94	CF ₂ Cl	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-95	CF ₂ CH ₃	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-96	CF ₂ CHF ₂	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-97	CF ₂ CF ₃	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-98	CF ₂ BR	N	2	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-99	CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 6B
C-100	CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-101	CF ₂ Cl	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-102	CF ₂ CH ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-103	CF ₂ CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-104	CF ₂ CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-105	CF ₂ BR	CH	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-106	CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 6B
C-107	CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-108	CF ₂ Cl	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-109	CF ₂ CH ₃	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-110	CF ₂ CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-111	CF ₂ CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-112	CF ₂ BR	CH	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-113	CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 6B
C-114	CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-115	CF ₂ Cl	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-116	CF ₂ CH ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-117	CF ₂ CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-118	CF ₂ CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-119	CF ₂ BR	CH	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-120	CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 6B
C-121	CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-122	CF ₂ Cl	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-123	CF ₂ CH ₃	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-124	CF ₂ CHF ₂	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-125	CF ₂ CF ₃	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-126	CF ₂ BR	CH	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	7A-C; 2A-D; 6B
C-127	CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B
C-128	CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-129	CF ₂ Cl	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-130	CF ₂ CH ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-131	CF ₂ CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-132	CF ₂ CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-133	CF ₂ BR	N	3	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-134	CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 6B
C-135	CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-136	CF ₂ Cl	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-137	CF ₂ CH ₃	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-138	CF ₂ CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-139	CF ₂ CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-140	CF ₂ BR	N	3	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-141	CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 6B
C-142	CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-143	CF ₂ Cl	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-144	CF ₂ CH ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-145	CF ₂ CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-146	CF ₂ CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-147	CF ₂ BR	N	3	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-148	CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B
C-149	CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-150	CF ₂ Cl	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-151	CF ₂ CH ₃	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-152	CF ₂ CHF ₂	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-153	CF ₂ CF ₃	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-154	CF ₂ BR	N	3	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-155	CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	6B
C-156	CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-157	CF ₂ Cl	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-158	CF ₂ CH ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-159	CF ₂ CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-160	CF ₂ CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-161	CF ₂ BR	CH	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-162	CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-163	CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-164	CF ₂ Cl	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-165	CF ₂ CH ₃	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-166	CF ₂ CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-167	CF ₂ CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-168	CF ₂ BR	CH	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-169	CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	6B
C-170	CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-171	CF ₂ Cl	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-172	CF ₂ CH ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-173	CF ₂ CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-174	CF ₂ CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-175	CF ₂ BR	CH	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-176	CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	6B
C-177	CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-178	CF ₂ Cl	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-179	CF ₂ CH ₃	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-180	CF ₂ CHF ₂	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-181	CF ₂ CF ₃	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-182	CF ₂ BR	CH	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-183	CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B
C-184	CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-185	CF ₂ Cl	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-186	CF ₂ CH ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-187	CF ₂ CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-188	CF ₂ CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-189	CF ₂ BR	N	1	C	N	N	C	C	CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-190	CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 6B
C-191	CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-192	CF ₂ Cl	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-193	CF ₂ CH ₃	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-194	CF ₂ CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-195	CF ₂ CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-196	CF ₂ BR	N	1	C	N	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-197	CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 6B
C-198	CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-199	CF ₂ Cl	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-200	CF ₂ CH ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-201	CF ₂ CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-202	CF ₂ CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-203	CF ₂ BR	N	1	C	N	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-204	CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-205	CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-206	CF ₂ Cl	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-207	CF ₂ CH ₃	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-208	CF ₂ CHF ₂	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-209	CF ₂ CF ₃	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-210	CF ₂ BR	N	1	C	N	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	5A-C; 2A-D; 6B
C-211	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-212	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-213	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-214	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-215	CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	6B
C-216	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-217	CF ₂ Cl	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-218	CF ₂ CH ₃	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-219	CF ₂ CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-220	CF ₂ CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-221	CF ₂ BR	CH	2	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-222	CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-223	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-224	CF ₂ Cl	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-225	CF ₂ CH ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-226	CF ₂ CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-227	CF ₂ CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-228	CF ₂ BR	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-229	CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	6B
C-230	CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-231	CF ₂ Cl	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-232	CF ₂ CH ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-233	CF ₂ CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-234	CF ₂ CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-235	CF ₂ BR	CH	3	N	C	N	C	C	CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-236	CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-237	CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-238	CF ₂ Cl	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-239	CF ₂ CH ₃	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-240	CF ₂ CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-241	CF ₂ CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-242	CF ₂ BR	CH	3	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-243	CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	6B
C-244	CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-245	CF ₂ Cl	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-246	CF ₂ CH ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-247	CF ₂ CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-248	CF ₂ CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-249	CF ₂ Br	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃) ₂	-	H	H	2A-D; 6B
C-250	CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	6B
C-251	CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-252	CF ₂ Cl	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-253	CF ₂ CH ₃	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-254	CF ₂ CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-255	CF ₂ CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-256	CF ₂ BR	CH	3	N	C	N	C	C	(CH ₂) ₂ CH ₃	-	H	H	2A-D; 6B
C-257	CF ₃	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-258	CHF ₂	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-259	CF ₂ Cl	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-260	CF ₂ CH ₃	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-261	CF ₂ CHF ₂	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-262	CF ₂ CF ₃	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-263	CF ₂ BR	CH	1	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-264	CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-265	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-266	CF ₂ Cl	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-267	CF ₂ CH ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-268	CF ₂ CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-269	CF ₂ CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-270	CF ₂ Br	CH	2	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-271	CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	6B
C-272	CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-273	CF ₂ Cl	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-274	CF ₂ CH ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-275	CF ₂ CHF ₂	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-276	CF ₂ CF ₃	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-277	CF ₂ Br	CH	3	N	C	N	C	C	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	-	H	H	2A-D; 6B
C-278	CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	6B
C-279	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-280	CF ₂ Cl	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-281	CF ₂ CH ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-282	CF ₂ CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-283	CF ₂ CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-284	CF ₂ Br	CH	2	N	C	N	C	C	CH ₃	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-285	CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	6B

(continuación)

n.º	R ¹	D	n	Y ⁶	Y ⁷	Y ⁸	Y ⁹	Y ¹⁰	R ^{11a}	R ^{11b}	R ^{11c}	R ^{11d}	Método sint.
C-286	CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-287	CF ₂ Cl	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-288	CF ₂ CH ₃	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-289	CF ₂ CHF ₂	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-290	CF ₂ CF ₃	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B
C-291	CF ₂ Br	CH	2	N	C	N	C	C	C ₂ H ₅	-	CH ₃	H	2A-D; 6B

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

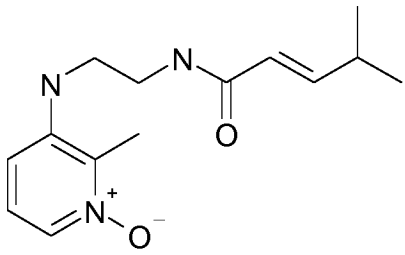
5

Ejemplos adicionales de compuestos específicos de la presente invención incluyen cada uno de los compuestos de la tabla A y la tabla B y sus análogos en los que X = SO₂ y X = CS y en los que uno de Y¹, Y₂, Y³, Y⁴ o Y⁵ es N en forma de su N-óxido de piridina tales como los N-óxidos mostrados en la tabla D siguiente:

No	Estructura	HPLC	Tr	m/z	PM
D-1		2	0,74	264,1	263,3
D-2		2	0,74	290,1	289,3
D-3		2	0,68	290,1	289,3

10

(continuación)

No	Estructura	HPLC	Tr	m/z	PM
D-4		2	0,69	≥64,1	≥63,3

E Ejemplos biológicos: Determinación de la actividad contra *Ascaridia galli* y *Oesophagostomum dentatum*.

- 5 Los efectos antihelmínticos de los compuestos de la presente invención se ensayaron *in vitro* usando estados larvales de infestación intestinal de dos especies parasíticas de nematodos: *Ascaridia galli* (lombriz intestinal del pollo), estadio larval 3 ("L3"); y *Oesophagostomum dentatum* (lombriz nodular del suinido), en estadios larvales 3 y 4 (respectivamente "L3" y "L4"). Cuando se realizaron dichos experimentos, se prepararon soluciones en DMSO de varias concentraciones de los compuestos de la presente invención, que se incubaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los parásitos se distribuyeron a 20 larvas por pocillo. Los efectos antihelmínticos se clasificaron por exploración al microscopio. La exploración al microscopio incluye la evaluación de la mortalidad, daño, motilidad, evolución del desarrollo, y captación de rojo neutro por las larvas en comparación con un control en DMSO. Los efectos antihelmínticos se definieron por la concentración eficaz mínima ("CEM"), que es la concentración a la que al menos una de las larvas muestra mortalidad, daño, cambios en la motilidad, cambios en la evolución del desarrollo, o no captación de rojo neutro. Los siguientes compuestos mostraron al menos alguna actividad contra uno o más de los nematodos a un valor de la CEM de 50 μM o menos: A-1 - A-25, A-27 - A-48, A-51, A-54, A-55, A-57 - A-63, A-68 - A-100, A-102 - A-107, A-115 - A-120, A-122 - A-124, A-126 - A-153, A-155 - A-167, A-169 - A-187, B-1, B-3 - B15, C-1 - C-16, C-18 - C-24, C-26 - C-39, D-2 - D4.

20 Definiciones

El término "alquilo" (solo o combinado con uno o varios términos adicionales) significa un sustituyente de hidrocarbilo saturado acíclico (es decir, de cadena lineal o ramificada) o cíclico (es decir, un sustituyente que contiene solamente carbono e hidrógeno) que, salvo que se especifique otra cosa, contiene normalmente de 1 a 6 á, e incluso más normalmente de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-pentilo, hexilo y octilo. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₆" incluye, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, n-hexilo, iso-hexilo y ciclohexilo. Se indica que "C_x-C_y" también se denota como "C_x-C_y" en la totalidad de esta memoria descriptiva.

Los sustituyentes de alquilo normalmente preferidos son sustituyentes del alquilo acíclicos tales como alquilo C₁-C₆ acíclico que incluye, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo e *iso*-hexilo, son más preferidos metilo y etilo, incluso más preferido es normalmente metilo. Para R¹, los sustituyentes de alquilo cíclicos tales como alquilo C₁-C₆ cíclico son también preferidos, sin embargo, los sustituyentes de alquilo acíclicos tales como alquilo C₁-C₆ acíclico son incluso más preferidos.

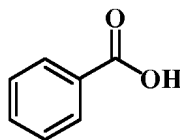
El término "alqueno" (solo o combinado con otro término o términos) significa un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y salvo que se especifique otra cosa, contiene de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más normalmente de aproximadamente 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos 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 "alquino" (solo o combinado con otro término o términos) significa un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y salvo que se especifique otra cosa, de forma típica de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más normalmente de aproximadamente 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 2-hexinilo.

El término "halógeno" (solo o combinado con otro término o términos) significa un radical flúor ("fluoro", que se puede representar como F), radical cloro ("cloro", que se puede representar como Cl), radical bromo ("bromo", que se puede representar como Br), o radical yodo ("yodo", que se puede representar como I). Normalmente, se prefiere flúor o cloro.

El término "alquilsulfoxilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente unido a un grupo (S=O) de tal forma que si este "alquilsulfoxilo" se une a, por ejemplo, otro grupo alquilo, se forma un sulfóxido.

- 5 Cuando se utiliza una fórmula química para describir un sustituyente monovalente, la raya situada a la izquierda de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre. A modo de ilustración, benceno sustituido con -C(O)-OH tiene la siguiente estructura:



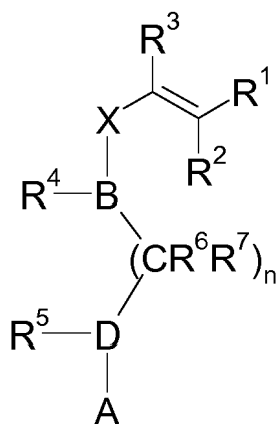
- 10 Cuando se usa una fórmula química para describir un componente divalente (o "enlazador") entre otros dos componentes en una estructura química representada (los componentes a la derecha y a la izquierda), la raya situada más a la izquierda del componente enlazador indica la parte del componente enlazador que está unido al componente de la izquierda en la estructura representada. La raya más a la derecha, por otro lado, indica la parte del componente enlazador que está unido al componente de la derecha en la estructura representa.

- 15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para referirse a que el sustantivo modificado es adecuado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal, solvato, N-óxido, principio activo o excipiente, caracteriza que la sal, solvato, N-óxido, principio activo o excipiente es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el animal receptor previsto, por ejemplo, en la medida que el uno o varios beneficios superan el uno o más efectos perjudiciales.

- 20 La anterior descripción detallada de realizaciones preferidas solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de forma que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas maneras, según se adapte mejor a los requisitos de un uso concreto.
- 25

REIVINDICACIONES

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

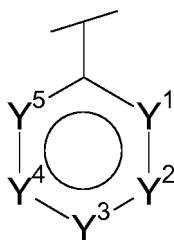


Fórmula I

5

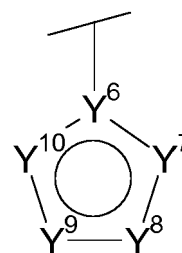
en la que

- 10 R¹ es halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alqueno, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquino, alquiltioalquilo, SF₅,
 tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente
 está sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono está
 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor,
 15 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo en donde cada uno de los átomos de carbono del alquilo está opcionalmente
 sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R⁴ es hidrógeno o alquilo,
 R⁵ es hidrógeno o alquilo,
 R⁶ es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo,
 20 R⁷ es hidrógeno o alquilo,
 o R⁶ está unido a R⁴ para formar un grupo alqueno C₁-C₃ y R⁷ está unido a R⁵ para formar un grupo alqueno
 C₁-C₃, en donde uno o ambos de dichos grupos alqueno C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con uno o más
 radicales alquilo C₁-C₃,
 n es 1-3,
 25 X es CO, CS o SO₂,
 B y D es N
 A es un heteroarilo, seleccionado entre el grupo que consiste de un aromático de 6 miembros de acuerdo con la
 fórmula II y un heteroaromático de 5 miembros de acuerdo con la fórmula III,



Fórmula II

30



Fórmula III

en donde, en la fórmula II:

- 35 Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ puede ser N o CR⁹, en donde uno o dos de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ son N, Y³ es CR¹⁰,
 R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo,
 aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, amino,
 en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos
 de halógeno,
 40 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo,
 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono
 opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

Y¹ e Y² pueden formar un sistema de anillo o Y² e Y³ pueden formar un sistema de anillo o Y³ e Y⁴ pueden formar un sistema de anillo o Y⁴ e Y⁵ pueden formar un sistema de anillo,

y en la fórmula III:

- 5 Y⁶ es N o C,
 Y⁷, Y⁸, e Y¹⁰ es CR¹¹, NR¹², O o S, en la que al menos uno y como máximo tres de Y⁷, Y⁸, e Y¹⁰ son NR¹², O o S,
 Y⁹ es CR¹¹,
 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, amino, en donde cada uno de los
 10 radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R¹² falta.
 Y⁷ e Y⁸ pueden formar un sistema de anillo o Y⁸ e Y⁹ pueden formar un sistema de anillo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 15 R⁷ es hidrógeno o alquilo,
 uno o dos de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ son N.

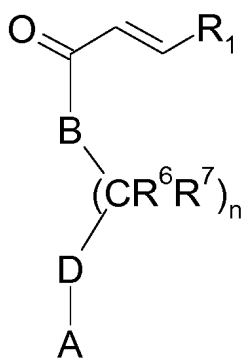
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R¹ es, cloro, propenilo, metilcarbonilo, etoxicarbonilo, butinilo, SF₅, tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo, alquilo C₁-C₄,
 20 alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, en el que cada radical que contiene carbono está
 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R₂ es hidrógeno, cloro, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,
 R³ es hidrógeno, o alquilo C₁-C₂,
 R⁴, R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilcarbonilo C₁-C₂
 25 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, fenilo, bencilo,
 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂,
 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂,
 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂,
 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es N.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en el que A es una piridina, tiazol, pirazol,
 35 oxadiazol, tiofeno, piridazina, pirazina, pirimidina, imidazol o una quinolina.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que A es una piridina, tiazol o un imidazol.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula (IV), y solvatos, N-óxidos y
 40 sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



Fórmula (IV)

en la que

- 45 R¹ es, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alqueno, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquinilo, alquiltioalquilo,
 alcóxialquilo, SF₅ tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo en donde cada uno de los radicales que contienen carbono
 opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno,
 R⁶ es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo,
 50 R⁷ es hidrógeno, alquilo, fenilo o bencilo,
 en donde B y D es N, y,

en la fórmula II:

Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ pueden ser N o CR⁹, en donde al menos uno y como máximo tres de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ son N, Y³ es CR¹⁰,

5 R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, amino, dialquilamino, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno,

10 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, alquilcarbonilamino, fenilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno, Y¹ e Y² pueden formar un sistema de anillo o Y² e Y³ pueden formar un sistema de anillo o Y³ e Y⁴ pueden formar un sistema de anillo o Y⁴ e Y⁵ pueden formar un sistema de anillo,

15 y en la fórmula III:

Y⁶ es N o C,

Y⁷, Y⁸, Y⁹ e Y¹⁰ es CR¹¹, NR¹², O o S, en la que al menos uno y como máximo tres de Y⁷, Y⁸, Y⁹ e Y¹⁰ es NR¹², O o S,

20 R¹¹ es hidrógeno, alquilo, alquiltio, nitrilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, N-piperidinilo, N-morfolinilo, fenilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R¹² es hidrógeno, alquilo o falta,

Y⁷ e Y⁸ pueden formar un sistema de anillo o Y⁸ e Y⁹ pueden formar un sistema de anillo.

25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R¹ es, cloro, alquilo C₁-C₄, propenilo, metilcarbonilo, etoxicarbonilo, butinilo, SF₅, tiofenilo, imidazolilo, fenilo, furanilo, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, estando cada radical que contiene carbono opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R¹ es alquilo C₁-C₄, en donde cada radical que contiene carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R⁶, R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

35 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que en la fórmula II:

uno o dos de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ son N,

40 R⁹ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, halógeno, nitrilo, nitro, amino, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno,

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, nitrilo, nitro, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o dos átomos de halógeno,

45 y en la fórmula III:

Y⁹ es CR¹¹,

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono opcionalmente está sustituido con uno o más átomos de halógeno,

50 R¹² falta.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que en la fórmula II, uno de Y¹, Y², Y⁴ e Y⁵ es N.

55 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 en el que A es una piridina, tiazol, oxadiazol, tiofeno, piridazina, pirazina, pirimidina, imidazol o una quinolina.

60 14. Un compuesto acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la fórmula II Y² e Y⁴ son CR¹², y en la fórmula III R¹¹ es hidrógeno, alquilo, alquiltio, nitrilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, N-piperidinilo, N-morfolinilo, fenilo, en donde cada uno de los radicales que contienen carbono está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que A es un sistema de anillo monocíclico.