

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 808**

51 Int. Cl.:

A61P 33/00 (2006.01) **A61K 31/353** (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2019** **PCT/US2019/066302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20131631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2019** **E 19832821 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 3897842**

54 Título: **Derivados bicíclicos**

30 Prioridad:

18.12.2018 US 201862781132 P

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

21.05.2025

73 Titular/es:

ELANCO TIERGESUNDHEIT AG (100.00%)
Mattenstr. 24A
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

DUCRAY, PIERRE;
PAUTRAT, FRANCOIS;
RAGEOT, DENISE y
TAHTAOUI, CHOUAIB

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 019 808 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

Derivados bicíclicos

5 Campo

La presente invención se refiere a la química médica, farmacología y medicina veterinaria y humana. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y dichos compuestos para su uso en el control de endoparásitos, por ejemplo, gusanos del corazón, en animales de sangre caliente.

10 Antecedentes

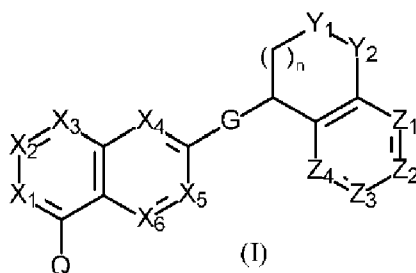
El gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*) es un gusano redondo parásito que se propaga de huésped a huésped a través de las picaduras de mosquitos. El ciclo de vida comienza cuando un mosquito hembra se alimenta de sangre de un hospedador infectado. El mosquito ingiere gusanos del corazón inmaduros que luego mudan a la etapa de larvas infecciosas y viajan a las partes bucales de los mosquitos. El mosquito luego se alimenta de un hospedador susceptible, como un perro o un gato, depositando las larvas infecciosas. Las larvas luego mudan a la siguiente etapa larvaria en el nuevo hospedador y luego migran a través del cuerpo, eventualmente terminando en los vasos sanguíneos. A medida que las larvas migran a través de los tejidos, éstas mudan a adultos juveniles. Los adultos jóvenes finalmente se mueven hacia los vasos sanguíneos de los pulmones donde maduran hasta convertirse en adultos sexualmente activos. Los gusanos del corazón adultos se reproducen y liberan gusanos del corazón inmaduros completando el ciclo. La infección por gusanos del corazón puede dar como resultado una enfermedad grave para el hospedador.

Las infecciones por gusanos del corazón adultos pueden tratarse con compuestos a base de arsénico; el tratamiento lleva mucho tiempo, es engorroso y, a menudo, solo parcialmente exitoso. En consecuencia, el tratamiento se centra en el control de la infección por gusanos del corazón. El control del gusano del corazón se realiza actualmente de manera exclusiva mediante la administración periódica de fármacos durante todo el año. Los tratamientos típicos incluyen lactonas macrocíclicas como ivermectina, moxidectina y milbemicina oxima. Desafortunadamente, se ha observado el desarrollo de resistencia de *Dirofilaria immitis* a lactonas macrocíclicas. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos que controlen eficazmente las infecciones por gusanos del corazón, ya sea por medio de la profilaxis o matando directamente a los gusanos del corazón. Ciertos tratamientos de endoparásitos se describen en los documentos WO 2017/178416, WO 2018/087036, WO 2018/197401, WO 2019/025341 y WO 2019/002132.

35 Sumario

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que tratan y/o controlan eficazmente endoparásitos (por ejemplo, gusano del corazón) en animales de sangre caliente.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde

n es 1;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₁;

X₂ se selecciona del grupo que consiste en CR₂;

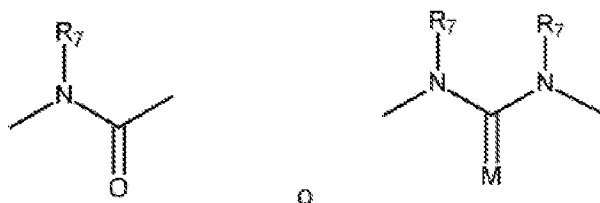
X₃ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₃;

X₄ se selecciona del grupo que consiste en CR₄;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₅;

X₆ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₆;

G es el grupo



Y₁ se selecciona del grupo que consiste en CR₈R₉ y O;

Y₂ se selecciona del grupo que consiste en CR₈R₉ y O;

en donde al menos uno de los grupos Y₁ o Y₂ es CR₈R₉;

Z₁ se selecciona del grupo que consiste en N, O, S y CR₁₁;

Z₂ se selecciona del grupo que consiste en nulo, N₁ y CR₁₁;

Z₃ se selecciona del grupo que consiste en nulo, N y CR₁₁;

Z₄ se selecciona del grupo que consiste en N, O, S y CR₁₁;

en donde no más de 2 de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N y en donde solo uno de Z₁ y

Z₄ es O o S, Z₂ es nulo solo cuando Z₁ es O o S, y Z₃ es nulo solo cuando Z₄ es O o S;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -N(alquil C₁-C₄)(alcoxi C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, -C(H)O, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R₈, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C₁-C₄;

R₉, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C₁-C₄;

R₁₁, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂; y

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -S(O)haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂haloalquilo C₁-C₄, en donde el anillo de 6 o 10 miembros está opcionalmente fusionado con un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo O, S y N y en donde los carbonos del heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂ y cualquier N en el heterocicloalquilo está, si la valencia lo permite, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆;

M se selecciona del grupo que consiste en N-R₁₃, O y S;
R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ y -NH₂;
o una sal del mismo.

- 5 En una realización, la presente invención también proporciona composiciones, que comprenden: un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente aceptable, comprendiendo opcionalmente la composición además al menos un compuesto activo adicional.
- También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para tratar parásitos, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo opcionalmente el método además una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.
- 10 También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para controlar parásitos, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo opcionalmente el método además una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.
- 15 También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para tratar o controlar parásitos, que comprende: poner en contacto el entorno de un sujeto con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo opcionalmente el método además una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.
- 20 Por lo tanto, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso como medicamento, incluyendo para la fabricación de un medicamento. En una realización, la invención proporciona la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para tratar parásitos. En una realización, la invención proporciona la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para controlar parásitos.
- 25 También se describen en el presente documento, pero no están abarcados por las reivindicaciones, procesos para preparar compuestos de la invención e intermedios de los mismos.
- 30

Descripción detallada

- 35 El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares.
- El término "haloalquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y de 1 a 5 halógenos e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y similares.
- 40 El término "alquenilo C₂-C₄" se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono, e incluye etileno, propileno, isopropileno, butileno, iso-butileno, sec-butileno y similares.
- 45 El término "alquinilo C₂-C₄" se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y un triple enlace carbono-carbono, e incluye acetileno, propargilo y similares.
- El término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a un alquilo C₁-C₄ unido a través de un átomo de oxígeno e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y similares.
- 50 El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo de alquilo de tres a seis átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 55 Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo.
- El término "arilo de C₆ o C₁₀ miembros" se refiere a fenilo o naftilo.
- El término "ariloxi de C₆ o C₁₀ miembros" se refiere a fenilo o naftilo unido a través de un átomo de oxígeno e incluye fenoxi y naftiloxi.
- 60 El término "ariltio-oxi de C₆ o C₁₀ miembros" se refiere a fenilo o naftilo unido a través de un átomo de azufre e incluye fentio-oxi y naftiltio-oxi. Además, se entiende que el término "ariltio-oxi de C₆ o C₁₀ miembros" también abarca en el que el azufre es el -SO₂- y -S(O)-.
- 65 El término "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o

parcialmente (pero no completamente) insaturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el anillo incluye opcionalmente un carbonilo para formar una lactama o lactona. Se entiende que cuando se incluye azufre, el azufre puede ser -S-, -SO- o -SO₂-. Por ejemplo, aunque no de forma limitativa, el término incluye azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, oxetano, dioxolano, tetrahidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofuro, hexahidropirimidino, tetrahidropirimidino, dihidroimidazolo y similares.

El término "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un anillo de cinco miembros, monocíclico, completamente insaturado, con uno a cuatro átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, aunque no de forma limitativa, el término incluye furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolo, isotiazolo, isoxazolo, oxadiazolo, oxazolo, tiazolo, tiadiazolo, triazolo, tetrazolo y similares. Se entiende que un heteroarilo de 5 miembros se puede unir como sustituyente a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo donde está disponible dicho modo de unión, por ejemplo, para un pirrolilo, imidazolo, pirazolo, triazolo y similares.

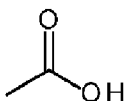
El término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un anillo de seis miembros, monocíclico, completamente insaturado con uno a cinco átomos de carbono y uno o más, típicamente de uno a cuatro, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, aunque no de forma limitativa, el término incluye pirazino, pirazolo, piridazino, piridilo, pirimidilo y similares. Se entiende que un heteroarilo de 6 miembros se puede unir como sustituyente a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo donde está disponible dicho modo de unión.

El término "heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo O, S y N" se refiere a un anillo o sistema de anillos de cinco a diez miembros, monocíclico o policíclico completamente insaturado, con uno a nueve átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, aunque no de forma limitativa, el término incluye furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolo, isotiazolo, isoxazolo, oxadiazolo, oxazolo, tiazolo, pirazino, pirazolo, piridazino, piridilo, pirimidilo, azepino, diazepino, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolo, bencisotiazolo, benzoisoxazolo, benzoxazolo, benzopirazino, benzopirazolo, quinazolo, tienopiridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolo y similares. Se entiende que un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S y N pueden unirse como un sustituyente a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo donde está disponible un modo de unión de este tipo.

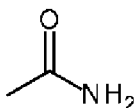
El término "heteroariloxi de 5 a 10 miembros" se refiere a un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S y N unidos a través de un átomo de oxígeno e incluye imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo y similares.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno doblemente unido al carbono al que está unido para formar el carbonilo de una cetona o aldehído. Por ejemplo, un radical piridona se contempla como un heteroarilo de 6 miembros sustituido con oxo.

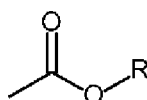
El término "carboxilo" se refiere al siguiente grupo:



El término "carbamoilo" se refiere al siguiente grupo:



El término "alcoxi C₁-C₄ carbonilo" se refiere al siguiente grupo:



en donde R es un alquilo C₁-C₄.

El término "nulo" como se usa en el presente documento con referencia a un grupo, sustituyente, resto o similares,

indica que ese grupo, sustituyente o resto no está presente. En donde un grupo, sustituyente o resto está normalmente unido a dos o más otros grupos, sustituyentes o restos, los otros están unidos entre sí en lugar del grupo, sustituyente o resto que es nulo. Por ejemplo, con un compuesto que tiene la estructura A-B-C; en donde B es nulo, entonces A está directamente unido a C y el compuesto es A-C. Como otro ejemplo, con un compuesto que tiene la estructura A-B-C; en donde C es nulo, entonces el compuesto es A-B.

El término "sal" se refiere a sales de ácidos y bases orgánicos o ácidos y bases inorgánicos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Tales sales son bien conocidas en la técnica e incluyen las descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Un ejemplo es la sal clorhidrato.

El término "sustituido", incluyendo cuando se usa en "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más radicales de hidrógeno de un grupo que se reemplazan con radicales (sustituyente(s)) que no son hidrógeno. Se entiende que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición sustituida. Las combinaciones de grupos y sustituyentes previstas por esta invención son aquellas que son estables o químicamente factibles.

El término "estable" se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción. En un ejemplo no limitante, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante aproximadamente una semana.

Se entiende que, si los términos definidos en el presente documento mencionan un número de átomos de carbono, que el número mencionado se refiere al grupo mencionado y no incluye ningún carbono que pueda estar presente en ningún sustituyente opcional en el mismo o ningún carbono que pueda estar presente como parte de un anillo condensado, incluyendo un anillo benzocondensado.

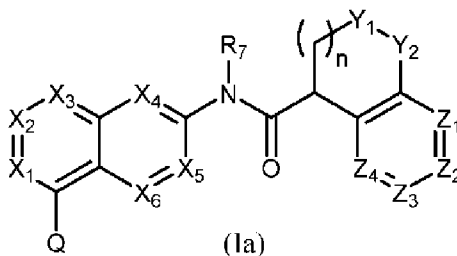
El experto en la materia apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención existen como isómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluidos los isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros, en cualquier relación, se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

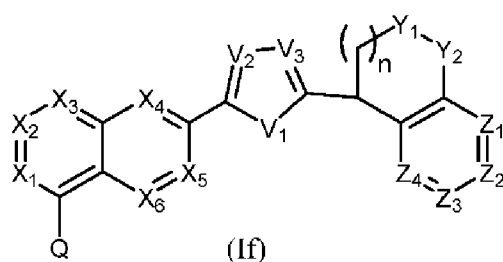
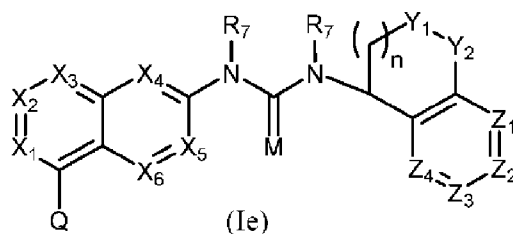
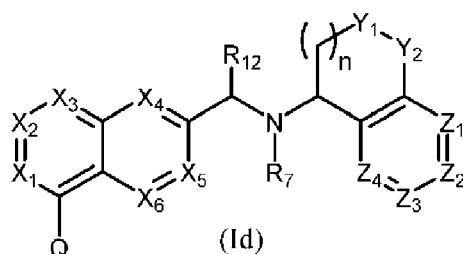
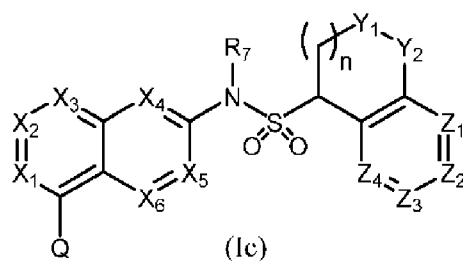
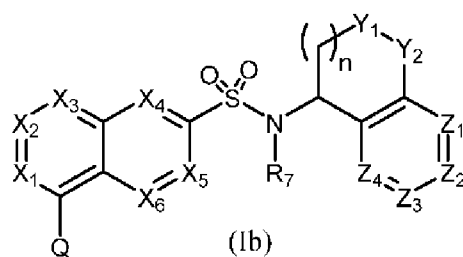
El experto en la materia también apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención existen como tautómeros. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también incluyen todas las variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo de la masa atómica predominante se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica predominante. Uso de variaciones isotópicas (*por ejemplo*, deuterio, ^2H) puede proporcionar una mayor estabilidad metabólica. Adicionalmente, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención pueden incorporar un isótopo radiactivo (*por ejemplo*, tritio, ^3H o ^{14}C), que pueden ser útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET).

Los términos "compuestos de la invención" y "un compuesto de la invención" y "compuestos de la presente invención" y similares incluyen la realización de fórmula (I) y las otras realizaciones más particulares abarcadas por la fórmula (I) descritas en el presente documento y los compuestos ilustrados descritos en el presente documento y una sal de cada una de estas realizaciones.

La presente invención se refiere a (aunque no todo es parte de la invención reivindicada que se define en las reivindicaciones) un compuesto de fórmula (I) con G como se define que tiene las fórmulas:





La presente invención se refiere a (aunque no todo es parte de la invención reivindicada que se define en las reivindicaciones):

- (a) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I).
- (b) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (Ia); o una sal del mismo.
- (c) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (Ib); o una sal del mismo.
- (d) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (Ic); o una sal del mismo.
- (e) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (Id); o una sal del mismo.

(f) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (Ie); o una sal del mismo.

(g) Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde G es como en un compuesto de fórmula (If); o una sal del mismo.

(1) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) en donde al menos uno de X_1 , X_2 , X_3 y X_5 es N.

(h) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (1) en donde X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_3 es CR_3 ; X_4 es CR_4 ; X_5 es CR_5 ; y X_6 es CR_6 ; o una sal del mismo.

(i) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f) y (g) en donde X_1 es N; X_2 es CR_2 ; X_3 es CR_3 ; X_4 es CR_4 ; X_5 es CR_5 ; y X_6 es N; o una sal del mismo.

(j) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (1) en donde X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_3 es CR_3 ; X_4 es CR_4 ; X_5 es N; y X_6 es N; o una sal del mismo.

(k) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (1) en donde X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_3 es CR_3 ; X_4 es CR_4 ; X_5 es N; y X_6 es CR_6 ; o una sal del mismo.

(l) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (1) en donde X_1 es CR_1 ; X_2 es CR_2 ; X_3 es CR_3 ; X_4 es N; X_5 es N; y X_6 es N; o una sal del mismo.

(m) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es un arilo de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH$ (cicloalquilo C_3-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-Salquilo$ C_1-C_4 , $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ haloalquilo C_1-C_4 y $-SO_2$ haloalquilo C_1-C_4 ; o una sal del mismo.

(n) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH$ (cicloalquilo C_3-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-Salquilo$ C_1-C_4 , $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ haloalquilo C_1-C_4 y $-SO_2$ haloalquilo C_1-C_4 , en donde el arilo de 6 miembros está fusionado con un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo O, S y N y en donde los carbonos del heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) y $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂ y cualquier N en el heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 ; o una sal del mismo.

(o) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S y N y en donde los carbonos del heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) y $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂ y cualquier N en el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 ; o una sal del mismo.

(p) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S, N, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente benzocondensado, en donde los carbonos del heterocicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente benzocondensado están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4) y $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂ y cualquier N en el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 ; o una sal del mismo.

(q) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es un ariloxi de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH$ (cicloalquilo C_3-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-Salquilo$ C_1-C_4 , $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ haloalquilo C_1-C_4 y $-SO_2$ haloalquilo C_1-C_4 ; o una sal del mismo.

(r) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k) y (l) en donde Q es un heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-NH$ (cicloalquilo C_3-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_4)(cicloalquilo C_3-C_6), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-Salquilo$ C_1-C_4 , $-S(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ haloalquilo C_1-C_4 y $-SO_2$ haloalquilo C_1-C_4 ; o una sal del mismo.

(s) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r) en donde n es 1; o una sal del mismo.

(t) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) y (s) en donde Y_1 es CR_8R_9 e Y_2 es O; o una sal del mismo.

(u) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p),

(q), (r), (s) y (t) en donde Z₁ es CR₁₁, Z₂ es CR₁₁, Z₃ es CR₁₁ y Z₄ es CR₁₁; o una sal del mismo.

(v) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s) y (t) en donde Z₁ es CR₁₁, Z₂ es CR₁₁, Z₃ es nulo y Z₄ es S; o una sal del mismo.

(w) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u) y (v) en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -N(alquilo C₁-C₄)₂ y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o una sal del mismo.

(v) Una realización se refiere a las realizaciones (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (1), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t), (u) y (v) en donde R₄ es -N(alquilo C₁-C₄)₂; o una sal del mismo.

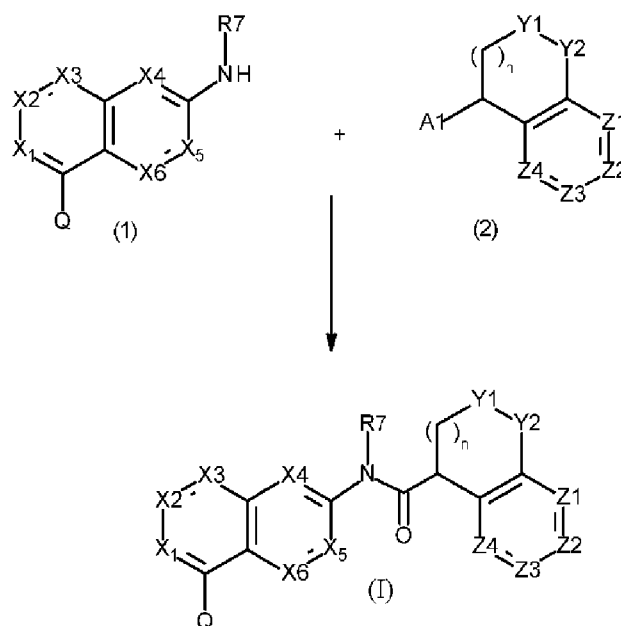
(w) Otra realización se refiere a una sal de cada uno de los compuestos ilustrados.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se describen a continuación. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se ha definido anteriormente.

Los productos de cada etapa se pueden recuperar por métodos convencionales que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares. Los procedimientos pueden requerir la protección de determinados grupos, por ejemplo, grupos hidroxilo, tiol, amino o carboxi para minimizar las reacciones no deseadas. La selección, el uso y la eliminación de grupos protectores se conocen bien y se aprecian como práctica estándar, por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991).

Como se usa en el presente documento: AcOH se refiere a ácido acético; ac. se refiere a acuoso, a se refiere a ancho, CH₃CN se refiere a acetonitrilo, CH₂Cl₂ se refiere a cloruro de metileno, d se refiere a doblete, dd se refiere a doblete de doblete, DIPEA se refiere a N-diisopropiletilamina, DMA se refiere a N,N-dimetilacetamida, DMF se refiere a N,N-dimetilformamida, DMSO se refiere a dimetilsulfóxido, ee: se refiere a exceso enantiomérico, eq. se refiere a equivalente, ES se refiere a ionización por electropulverización, EtOAc se refiere a acetato de etilo, EtOH se refiere a etanol, HATU se refiere a hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido, HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución, iPrOH se refiere a isopropanol, J se refiere a la constante de acoplamiento, KOAc se refiere a acetato de potasio, K₂CO₃ se refiere a carbonato de potasio, LCMS se refiere a cromatografía de líquidos - espectrometría de masas, m/z: se refiere a la relación de masa-carga, M se refiere a la molaridad, m se refiere a multiplete, MeOH se refiere a metanol, min se refiere a minutos, NaHCO₃ se refiere a bicarbonato de sodio, Na₂CO₃ se refiere a carbonato de sodio, NEt₃ se refiere a trietilamina, RMN se refiere a resonancia magnética nuclear, NMP se refiere a N-metilpirrolidona, q se refiere a cuarteto, ta se refiere a temperatura ambiente, t_R se refiere al tiempo de retención, s se refiere a singlete, sat. se refiere a saturado, T se refiere a temperatura, t se refiere a triplete, td se refiere a triplete de dobletes, THF se refiere a tetrahidrofurano, p se refiere al peso y δ se refiere al desplazamiento químico.

Esquema A



El Esquema A representa la reacción de un compuesto de fórmula (1) y un compuesto de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (1) representado Q, R₇, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ son como se deseen en el compuesto de fórmula (I) final o un grupo que da lugar a Q, R₇, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ representados según se

desea en el compuesto de fórmula (I) final. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) puede ser uno en el que el grupo "Q" representado es un halógeno que se elabora adicionalmente, en una etapa posterior, no mostrada, para dar un compuesto en el que Q es como se define en la fórmula (I). La preparación de tales compuestos de fórmula (1) se aprecia fácilmente en la técnica. Un compuesto de fórmula (2) es uno en el que el grupo A₁ es un grupo carboxi, o un grupo de activación como se analiza a continuación, o un haluro de sulfonilo y n, Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se deseen en el producto de fórmula (I) final o un grupo que da lugar a Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representados según se desee en el producto de fórmula (I) final. La preparación de tales compuestos de fórmula (2) se aprecia fácilmente en la técnica.

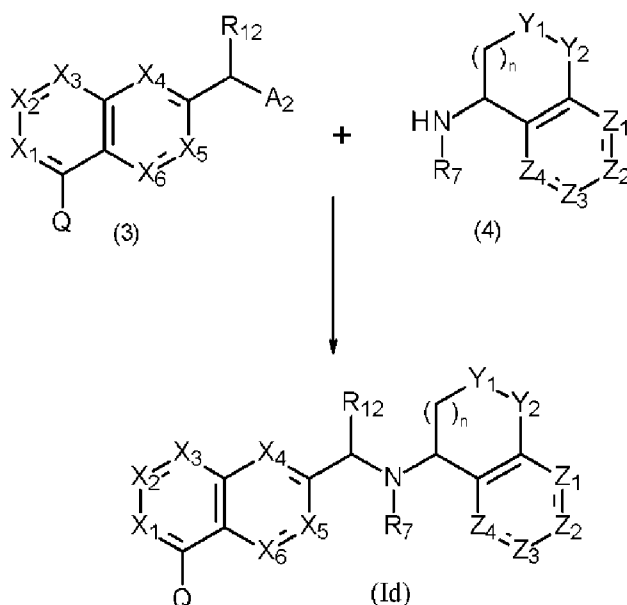
Como se ha mencionado anteriormente, El Esquema A representa la amidación de un compuesto de fórmula (1) en el que se usa un compuesto de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (I). Grupos típicos A₁ son cloruro de sulfonilo, carboxi o un cloruro de ácido o bromuro de ácido, o imidazida, un resto activador, un anhídrido mixto de otro ácido carboxílico, tal como el ácido fórmico, ácido acético, o representa la otra parte de un anhídrido simétrico formado a partir de dos compuestos de fórmula (2) en la que A₁ es carboxi. Por ejemplo, se pueden usar condiciones de formación de carboxiamida estándar, tales como aquellas que usan agentes de acoplamiento, incluyendo aquellas usadas en acoplamientos peptídicos, tal como 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanaminio (HATU), dicitohexilcarbodiimida (DCC) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida·HCl. En los casos en los que sea necesario o se desee, un aditivo tal como 4-(dimetilamino)piridina, 1-hidroxibenzotriazol y similares pueden usarse para facilitar la reacción. Dichas reacciones se realizan generalmente usando una base, tal como N-metilmorfolina o trietilamina, en una amplia variedad de disolventes adecuados tales como CH₂Cl₂, DMF, N-metilpirrolidona (NMP), DMA, THF y similares. Tales reacciones de formación de carboxiamida se entienden y aprecian bien en la técnica. La formación de sulfonil amidas también se lleva a cabo generalmente usando una base, tal como N-metilmorfolina o trietilamina, en una amplia variedad de disolventes adecuados tales como CH₂Cl₂, tolueno, THF y similares. Tales reacciones de formación de sulfonil amida se entienden y aprecian bien en la técnica.

Un experto en la materia reconocerá que un compuesto de fórmula (I) puede elaborarse en una diversidad de formas para dar otros compuestos de fórmula (I). Tales reacciones incluyen hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, arilación (incluyendo grupos heteroarilo), amidaciones, sulfonaciones y similares.

Además, en una etapa opcional, no mostrada, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sales mediante métodos bien conocidos y apreciados en la técnica.

El experto en la materia apreciará fácilmente que los compuestos de fórmula Ib se preparan fácilmente mediante la metodología del Esquema A usando compuestos de fórmula (1) en los que -NHR₇ se reemplaza por un haluro de sulfonilo y compuestos de fórmula (2) en los que "A₁" es -NHR₇.

Esquema B

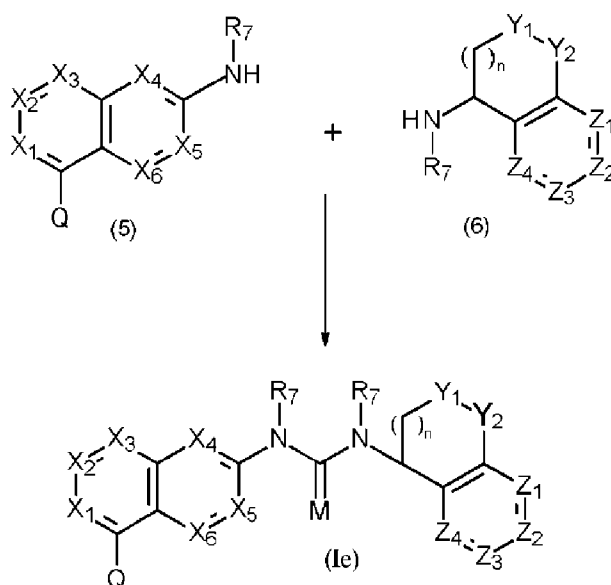


El Esquema B representa la reacción de tipo Mitsunobu de un compuesto de fórmula (3) y un compuesto de fórmula (4) para dar un compuesto de fórmula (I). El compuesto representado de fórmula (3) es uno en el que el grupo A₂ es un grupo -OH y Q, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ son como se deseen en el compuesto de fórmula (I) final o un grupo que da lugar a Q, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ representados según se desee en el compuesto de fórmula (I) final. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (3) puede ser uno en el que el grupo "Q" representado es un halógeno que se elabora

adicionalmente, en una etapa posterior, no mostrada, para dar un compuesto en el que Q es como se define en la fórmula (I). La preparación de tales compuestos de fórmula (1) se aprecia fácilmente en la técnica. Un compuesto de fórmula (4) es uno en el que n, R₇, Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se deseen en el producto de fórmula (I) final o un grupo que da lugar a R₇, Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representados según se desee en el producto de fórmula (I) final. La preparación de tales compuestos de fórmula (4) se aprecia fácilmente en la técnica. Tales reacciones de tipo Mitsunobu de alcoholes y componentes ácidos son bien conocidas y apreciadas en la técnica.

Como alternativa, el esquema B representa una aminación reductora de un compuesto de fórmula (3), como se ha descrito anteriormente, excepto que A₂ es un átomo de oxígeno y un doble enlace entre A₂ y el carbono al que está unido y un compuesto de fórmula (4), como se ha descrito anteriormente para dar un compuesto de fórmula (I). Tal aminación reductora de aldehídos o cetonas con aminas es bien conocida y apreciada en la técnica.

Esquema C



El Esquema C representa la reacción de un compuesto de fórmula (5) y un compuesto de fórmula (6) para dar un compuesto de fórmula (I) en el que M es O. El compuesto de fórmula (5) representado es uno en el que el R₇ y Q, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ representados son como se deseen en el compuesto de fórmula (I) final o un grupo que da lugar a los R₇ y Q, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ representados según se desee en el compuesto de fórmula (I) final. Como anteriormente, un compuesto de fórmula (5) puede ser uno en el que el grupo "Q" representado es un halógeno que se elabora adicionalmente, en una etapa posterior, no mostrada, para dar un compuesto en el que Q es como se define en la fórmula (I). La preparación de tales compuestos de fórmula (5) se aprecia fácilmente en la técnica. Un compuesto de fórmula (6) es uno en el que el R₇ y n, Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representados son como se desee en el producto final de fórmula (I) o un grupo que da lugar al R₇ y Y₁, Y₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representados según se desee en el producto de fórmula (I) final. La preparación de tales compuestos de fórmula (6) se aprecia fácilmente en la técnica. La formación de ureas asimétricas es bien conocida usando fosgeno, carbonildiimidazol y carbamatos de isopropenilo.

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y no limitativos, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Los métodos de análisis A y B se realizaron utilizando un sistema de cromatografía de líquidos (LC) Agilent 1200 Infinity Series, que consiste en un desgasificador HiP 1260 (G4225A), bomba binaria 1260 (G1312B), muestreador automático 1290 (G4226A), compartimento de columna termoestable 1290 (G1316C) y un detector de matriz de diodos 1260 (G4212B) acoplado a un detector de espectrometría de masas (MS) de cuadrupolo único Agilent 6150. El volumen de inyección se ajustó a 1 µl por defecto. La adquisición de UV (DAD) se realizó a 40 Hz, con un intervalo de exploración de 190-400 nm (por paso de 5 nm). Se usó una división de flujo 1:1 antes del detector de MS. La MS se hizo funcionar con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) tanto en modo de iones positivos como negativos. La presión del nebulizador se ajustó a 50 psi, la temperatura y el flujo del gas de secado a 350 °C y 12 l/min respectivamente. Las tensiones capilares utilizadas fueron 4000 V en modo positivo y 3500 V en modo negativo. El intervalo de adquisición de MS se ajustó a 100-800 m/z con un tamaño de paso de 0,2 m/z en ambos modos de polaridad. La tensión del fragmentador se ajustó a 70 (ESI+) o 120 (ESI-), ganancia a 0,40 (ESI+) o 1,00 (ESI-) y el umbral de recuento de iones a 4000 (ESI+) o 1000 (ESI-). El tiempo de ciclo de exploración de MS global fue de 0,15 s/ciclo. La adquisición de datos se realizó con el software Agilent Chemstation.

Método A: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Gemini-NX C18 de 50 mm de longitud, 2,1 mm

de diámetro interno y 3 µm de tamaño de partícula. La fase móvil utilizada fue: A1= agua con ácido fórmico al 0,1 % / B1= CH₃CN con ácido fórmico al 0,1 %. La ejecución se realizó a una temperatura de 50 °C y un caudal de 1,2 ml/min, con un gradiente de elución del 5 % al 95 % (B1) durante 1,5 min seguido de una retención de 0,5 min al 95 % (B1).

- 5 Método B: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Waters XBridge C18 de 50 mm de longitud, 2,1 mm de diámetro interno y 3,5 µm de tamaño de partícula. La fase móvil utilizada fue: A2 = agua con bicarbonato de amonio 10 mM, ajustado a pH 9 con hidróxido de amonio / B2= CH₃CN. La ejecución se realizó a una temperatura de 50 °C y un caudal de 1,2 ml/min, con un gradiente de elución del 5 % al 95 % (B2) durante 1,5 min seguido de una retención de 0,5 min al 95 % (B2).

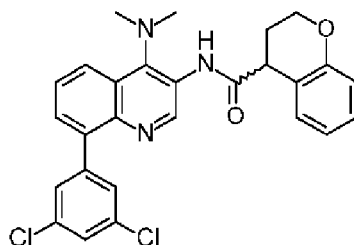
10 Los métodos de análisis C y D se realizaron usando un sistema de cromatografía de líquidos (LC) Waters Acquity UPLC, acoplado a un detector de espectrometría de masas (MS) de cuadrupolo único Waters SQ Detector 2. La adquisición de UV (DAD) se realizó con un rango de exploración de 200-400 nm (con una resolución de 1,2 nm). La MS se hizo funcionar con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) tanto en modo de iones positivos como negativos. Tensión capilar 3,50 (kV), tensión de cono 35 (V) y temperatura de desolvatación de 550 °C. Flujo de gas de desolvatación 1000 (l/h), flujo de gas de cono 50 (l/h). El intervalo de adquisición de MS se estableció en 100-1500 m/z. El tiempo de ciclo de exploración de MS fue de 0,5 s. La adquisición de datos se realizó con el software Waters Masslynx.

20 Método C: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 de 50 mm de longitud, 2,1 mm de diámetro interno y 1,7 µm de tamaño de partícula. La fase móvil utilizada fue: A1= agua con ácido fórmico al 0,1 % / B1= CH₃CN con ácido fórmico al 0,1 %. El volumen de inyección fue de 1 µl. La ejecución se realizó a una temperatura de 40 °C y un caudal de 0,6 ml/min, con una elución en gradiente. Información del método (Tiempo (min) y % de B): 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,6-5.

25 Método D: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 de 50 mm de longitud, 2,1 mm de diámetro interno y 1,7 µm de tamaño de partícula. La fase móvil utilizada fue: A1= agua con acetato de amonio 10 mM / B1= CH₃CN con ácido fórmico al 0,1 %. El volumen de inyección fue de 0,1 µl. La ejecución se realizó a una temperatura de 45 °C y un caudal de 0,5 ml/min, con una elución en gradiente. Información de método (Tiempo (min) y % de A): 0-98; 0,3-98; 3,2-2; 4,4-2; 4,7-98.

Ejemplos 1.1 y 1.2

(4R) y (4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida



40 A una solución agitada de 8-bromoquinolin-4-ol (2 g, 8,82 mmol) en ácido propiónico (20 ml, 265 mmol) a 100 °C se añadió ácido nítrico (1 ml, 16 mmol) lentamente durante 5 min. La reacción se calentó a 125 °C y se dejó agitar durante 45 min. A continuación, la reacción se dejó enfriar hasta ta para dar el precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3x10 ml), iPrOH (10 ml), isohexano (10 ml) y luego se secó en el horno de vacío durante 1 hora para dar 8-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol. LCMS (método B): t_R = 0,54 min, m/z = 269 [M+H]⁺.

45 A una solución de 8-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (1,52 g, 5,37 mmol) se añadió POCl₃ (10 ml, 107 mmol). La suspensión se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* (azeotropía con tolueno) para dar 8-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina que se usó directamente en la siguiente etapa.

50 A una solución de 8-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (2,32 g, 5,38 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente dimetilamina (2 M en THF, 7 ml, 14 mmol, 2 M). La reacción se dejó agitar a ta durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. (50 ml de cada uno). Se añadió salmuera (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para dar 8-bromo-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina. LCMS (método B): t_R = 1,13 min, m/z = 296 [M+H]⁺.

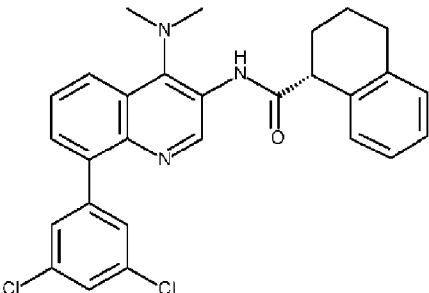
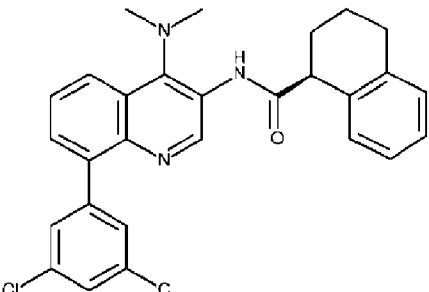
55 A una solución de 8-bromo-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina (505 mg, 1,62 mmol), se añadió ácido (3,5-diclorofenil)borónico (314 mg, 1,61 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg, 0,079 mmol) y Na₂CO₃ (351 mg, 3,28 mmol). El vial se cerró herméticamente, a continuación se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (9 ml), seguido de agua (3 ml) y la reacción se calentó hasta 100 °C en el microondas durante 1

hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. (50 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*, a continuación se purificaron por cromatografía en columna para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina. LCMS (método B): t_R = 1,57 min, m/z = 362 [M+H]⁺. A una suspensión agitada de 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina (401 mg, 1,052 mmol) en THF (5 ml), EtOH (5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hierro (184 mg, 3,23 mmol) y NH₄Cl (168 mg, 3,13 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se dejó agitar durante 45 min. La reacción se dejó enfriar hasta ta, a continuación se subdividió entre NaHCO₃ sat. ac. y EtOAc (25 ml de cada uno). La mezcla se filtró a través de Celite® (lavado con EtOAc) y se separaron las capas del filtrado. La capa ac. se extrajo con EtOAc (2x25 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* antes de purificarse por cromatografía en columna para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-quinolin-3,4-diamina. LCMS (método B): t_R = 1,48 min, m/z = 3632 [M+H]⁺.

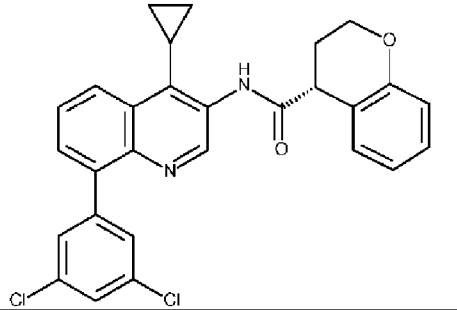
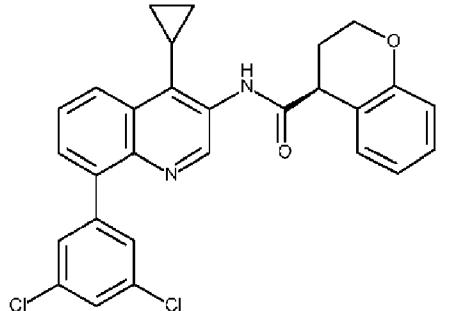
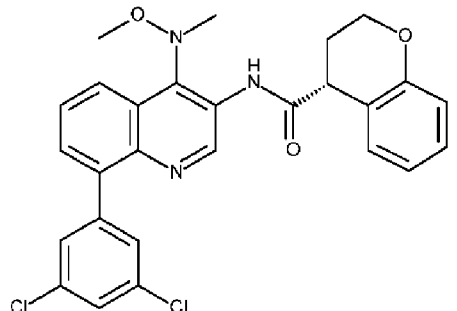
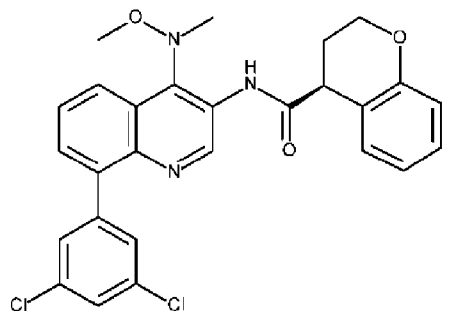
A una solución agitada de ácido (rac)-cromano-4-carboxílico (182 mg, 0,97 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió cloruro de oxalilo (172 µl, 1,94 mmol), seguido de DMF (4 µl, 0,0516 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar cloruro de ácido (rac)-cromano-4-carboxílico que se usó directamente en la siguiente etapa.

A una suspensión agitada de 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-quinolin-3,4-diamina (0,237 g, 0,62 mmol) y NEt₃ (262 µl, 1,86 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) bajo N₂ se añadió cloruro de (rac)-cromano-4-carboxilo (242 mg, 0,97 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y CH₂Cl₂ (25 ml de cada uno). Las capas combinadas se filtraron y la capa ac. se separó y se lavó con CH₂Cl₂ (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar los compuestos del título. LCMS (método B): t_R = 1,58 min, m/z = 492 [M+H]⁺. La separación SFC quiral se realizó en Chiralpak® IG con dimensiones de columna de 250 mm × 30 mm (5 µm), un caudal de 118 g/min y una fase móvil a base de CO₂ con un 40 % de iPrOH que contiene un 0,2 % de isopropilamina como aditivo para dar (4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida y (4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1 h), 7,86 (dd, J = 1,6, 8 Hz, 1 H), 7,51 (m, 4 H), 7,38 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,09 (td, J = 2, 12 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 2,7 (s, 6 H), 2,65 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H).

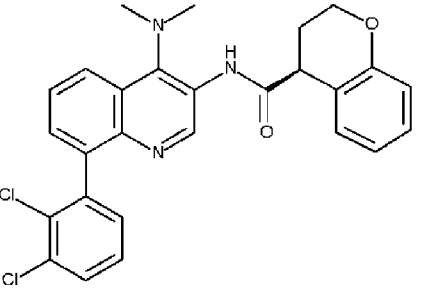
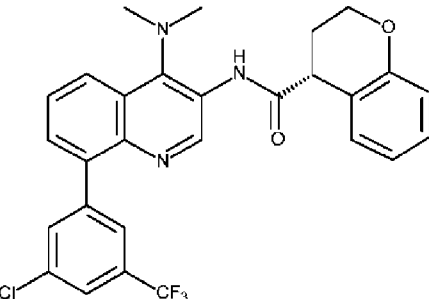
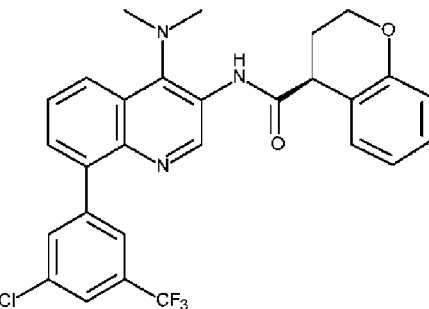
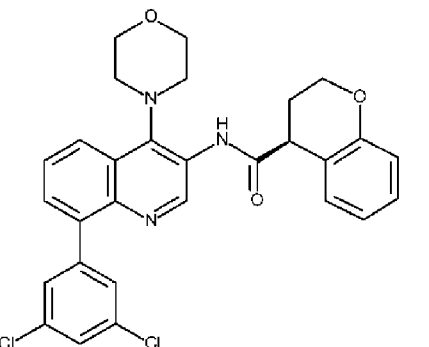
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga mediante la metodología del Ejemplo 1:

Ej.	Nombre	Estructura
1.3	(1R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]tetralin-1-carboxamida	
1.4	(1S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]tetralin-1-carboxamida	

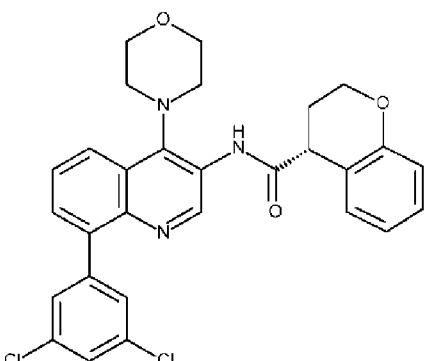
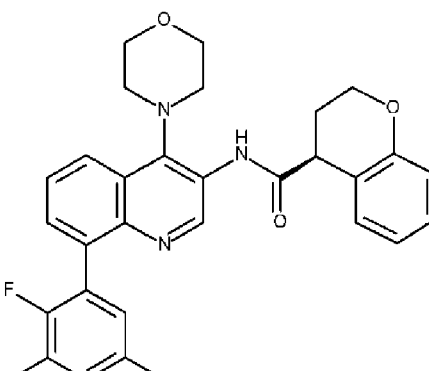
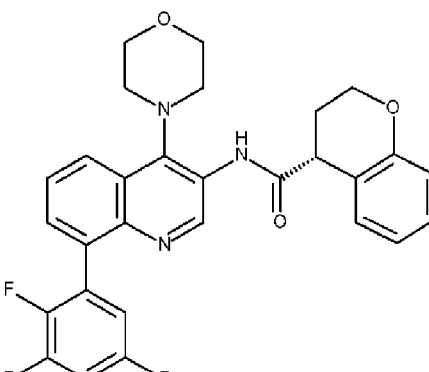
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura
1.5	(4R)-N-[4-ciclopropil-8-(3,5-diclorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.6	(4S)-N-[4-ciclopropil-8-(3,5-diclorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.7	(4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-[metoxi(metil)amino]-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.8	(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-[metoxi(metil)amino]-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura
1.9	(4S)-N-[8-(2,3-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.10	(4R)-N-[8-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.11	(4S)-N-[8-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.12	(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	

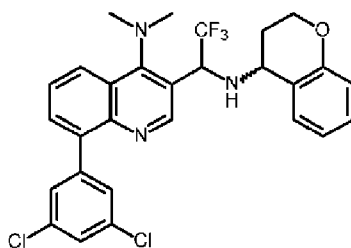
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura
1.13	(4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.14	(4S)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	
1.15	(4R)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida	

Ejemplo comparativo 2.1

3-[1-[(4R y S)-croman-4-il]amino]-2,2,2-trifluoro-etil]-8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-quinolin-4-amina

5



Se cargó 8-bromoquinolin-4-ol (1 g, 4,46 mmol) en un vial de microondas y se suspendió en POCl_3 (3 ml, 32,3 mmol). La mezcla se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre

una mezcla de hielo/agua y se agitó durante aprox. 5 min. El pH se ajustó a pH= 9 con K_2CO_3 sólido. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para dar 8-bromo-4-cloro-quinolina. LCMS (método B): t_R = 1,13 min, m/z = 241,8 $[M+H]^+$.

Se cargó 8-bromo-4-cloro-quinolina (0,99 g, 4 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en 1,4-dioxano (13 ml). A esta solución se añadió dimetilamina·HCl (650 mg, 7,97 mmol) seguido de la adición de DIPEA (2,8 ml, 16 mmol). La mezcla se sometió a irradiación con microondas a 150 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar 8-bromo-N,N-dimetil-quinolin-4-amina. LCMS (método B): t_R = 1,04 min, m/z = 251,0 $[M+H]^+$.

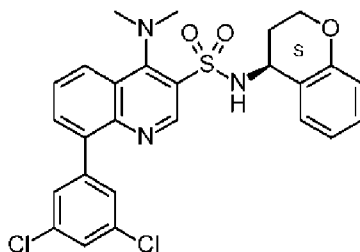
Se disolvió 4-dimetilaminopiridina (1,2 g, 9,8 mmol) en o-xileno (16 ml). A esta solución, se añadió anhídrido trifluoroacético (1,4 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. Después, se añadió al matraz una solución de 8-bromo-N,N-dimetil-quinolin-4-amina (0,85 g, 3,3 mmol) en o-xileno (6 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se redujeron *in vacuo* para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna y proporcionó 1-[8-bromo-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanona. LCMS (método A): t_R = 0,90 min, m/z = 346,8 $[M+H]^+$. Se cargó 1-[8-bromo-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanona (1,13 g, 2,93 mmol) en un vial de microondas junto con ácido (3,5-diclorofenil)borónico (560 mg, 2,93 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-Pd(II)· CH_2Cl_2 (125 mg, 0,150 mmol) y Na_2CO_3 (620 mg, 5,85 mmol). Después, se añadió 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) al vial y la mezcla se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción en bruto se redujo hasta sequedad y luego se purificó por cromatografía en columna para dar 1-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanona. LCMS (método A): t_R = 1,34 min, m/z = 413,0 $[M+H]^+$.

Se disolvió 1-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanona (513 mg, 0,95 mmol) en MeOH (3 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió $NaBH_4$ (72 mg, 1,90 mmol) al matraz. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y luego se dejó calentar hasta ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se redujeron hasta sequedad *in vacuo* para dar (1R)-1-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanol. LCMS (método A): t_R = 1,34 min, m/z = 415,0 $[M+H]^+$.

Se disolvieron (1R)-1-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-2,2,2-trifluoro-etanol (360 mg, 0,67 mmol) y (4S)-cromano-4-amina·HCl (250 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y NEt_3 (0,1 ml, 0,72 mmol). Después, se añadieron PPh_3 (880 mg, 3,32 mmol) y DIAD (0,660 ml, 3,33 mmol) al matraz a ta. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se redujo hasta sequedad a vacío y se purificó por cromatografía (0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título. LCMS (método B): t_R = 1,81 min, m/z = 546,0 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 9,14 (s, 1 H), 8,19 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,85 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,46-7,76 (m, 4 H), 7,41 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,97 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,8 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,72 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,34 (m, 1 H), 4,29 (t, J = 10 Hz, 1 H), 3,97-4,19 (m, 2 H), 3,54-3,59 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 1,64-2,04 (m, 2 H).

Ejemplo comparativo 3.1

N-[(4S)-Croman-4-il]-8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)quinolin-3-sulfonamida



Una solución de 8-bromoquinolin-4-ol (496,4 mg, 2,21 mmol) en ácido clorosulfónico (5 ml, 75,22 mmol) bajo atmósfera de N_2 se calentó hasta 100 °C. A continuación, la reacción se enfrió hasta ta y se vertió sobre hielo, haciendo que el sólido precipitase. Este sólido se separó por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al aire para proporcionar un sólido incoloro. El cloruro de 8-bromo-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Una suspensión de cloruro de 8-bromo-4-hidroxi-quinolin-3-sulfonilo (571,9 mg, 1,59 mmol) en $POCl_3$ (5 ml, 53,8 mmol) se calentó hasta 130 °C bajo atmósfera de N_2 . La reacción se enfrió hasta ta, después se concentró *in vacuo*. A continuación, el residuo se sometió a azotropía con tolueno (2x15 ml) para dar cloruro de 8-bromo-4-cloro-

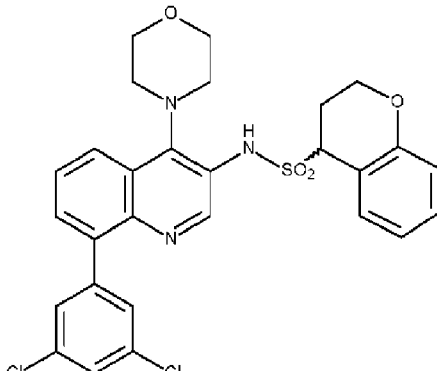
quinolin-3-sulfonilo como un aceite marrón. LCMS (método B): t_R = 1,27 min, m/z = 340 $[M+H]^+$.

A una solución enfriada de cloruro de 8-bromo-4-cloro-quinolin-3-sulfonilo (985 mg, 2,54 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 se añadió (4S)-cromano-4-amina·HCl (365 mg, 1,96 mmol) seguido de NEt_3 (0,54 ml, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 0 °C y se dejó calentar lentamente hasta ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el sólido se purificó luego por cromatografía en columna para dar 8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-croman-4-il]quinolin-3-sulfonamida. LCMS (método B): t_R = 1,25 min, m/z = 453 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-croman-4-il]quinolin-3-sulfonamida (420 mg, 0,88 mmol), dimetilamina·HCl (144 mg, 1,77 mmol) y DIPEA (0,62 ml, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un vial de microondas de 5 ml se irradió hasta 100 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 8-bromo-N-[(4S)-croman-4-il]-4-(dimetilamino)quinolin-3-sulfonamida. LCMS (método B): t_R = 1,26 min, m/z = 462 $[M+H]^+$.

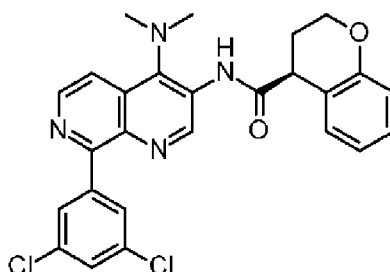
A una mezcla de ácido (3,5-diclorofenil)borónico (158,3 mg, 0,83 mmol), Na_2CO_3 (192 mg, 1,81 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-Pd(II)· CH_2Cl_2 (38,8 mg, 0,047 mmol) en un vial de microondas de 5 ml se añadió 8-bromo-N-[(4S)-croman-4-il]-4-(dimetilamino)quinolin-3-sulfonamida (383 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) seguido de agua (1,5 ml). A continuación, el vial de microondas se selló y se irradió hasta 100 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se pasó a través de una almohadilla de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc (100 ml). A continuación, los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. LCMS (método B): t_R = 1,58 min, m/z = 528,1 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1 h), 8,29 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,67 (s, 3 H), 7,12 (m, 2 H), 6,75 (m, 2 H), 4,58 (c, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 3,18 (s, 6 H), 1,87 (q, J = 5,8 Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga mediante la metodología del Ejemplo Comparativo 3.1:

Ej.	Nombre	Estructura
3.2 Ejemplo comparativo	N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]-(4R y S)-cromano-4-sulfonamida	

Ejemplo 4.1

(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida



Una solución de ácido 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carboxílico (15,1 g, 84,2 mmol) y cloruro de tionilo (60 ml, 821 mmol) se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta ta y se concentró *in vacuo* para dar cloruro de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbonilo como un residuo que se usó directamente en la siguiente etapa.

A una solución en agitación de cloruro de 2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbonilo (17,5 g, 83,9 mmol) en tolueno (210 ml) se añadió NEt_3 (14 ml, 99,4 mmol) seguido de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (14,7 g, 101 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C y se dejó agitar durante 45 min. La reacción se dejó enfriar hasta ta y se filtró a través de Celite®

(lavado con EtOAc). El filtrado se concentró *in vacuo*, y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 2 M ac. (200 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 2-(2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbonil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo. LCMS (método B) t_R =0,86 min, m/z = 301,0 [M+H]⁺.

A una solución en agitación de 2-(2-cloro-3-fluoro-piridin-4-carbonil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (19,37 g, 46,8 mmol) en DMF (90 ml) se añadió K₂CO₃ (19,3 g, 140 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta *ta* y se concentró a vacío. La mezcla se repartió a continuación entre EtOAc y agua. La capa ac. se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo se trituró con Et₂O. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 8-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 1,02, m/z = 373,0 [M+H]⁺.

A una solución en agitación de 8-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (9,00 g, 22,93 mmol) en CH₂Cl₂ (115 ml) se añadió anisol (12,5 ml, 114 mmol), seguido de TFA (35 ml, 458,3 mmol). La reacción se dejó agitar a *ta* durante 1 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el producto crudo se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y EtOAc (300 ml de cada uno). La suspensión se agitó vigorosamente durante 15 min. El precipitado se aisló por filtración (lavado con agua y luego con EtOAc) para dar 8-cloro-4-hidroxi-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 0,47 min, m/z = 253,0 [M+H]⁺.

A una suspensión en agitación de 8-cloro-4-hidroxi-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (4,76 g, 18,85 mmol) en CH₂Cl₂ (190 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28 mmol), seguido de DMF (73 µl, 0,94 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a *ta* durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante la adición a NaHCO₃ (200 ml), y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 4,8-dicloro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 1,07 min, m/z = 271,0 [M+H]⁺.

A 4,8-dicloro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (5,23 g, 18,33 mmol) en THF (18 ml) se añadió dimetilamina en THF (18 ml, 36 mmol, 2 M), formando inmediatamente una solución amarilla con precipitado. La reacción se dejó agitar a *ta* durante 20 min. Se añadió EtOAc (250 ml) seguido de NaHCO₃ ac. (200 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 8-cloro-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 0,96 min, m/z = 280,0 [M+H]⁺.

A una mezcla de 8-cloro-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 10,2 mmol), ácido (3,5-diclorofenil)borónico (1,89 g, 9,68 mmol), Na₂CO₃ (2,12 g, 20,4 mmol) se añadió 1,4-dioxano (50 ml), seguido de agua (17 ml). Se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 min. A continuación se añadió complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-Pd(II)·CH₂Cl₂ (380 mg, 0,51 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 90 min. La reacción se enfrió hasta *ta* y se diluyó con CH₂Cl₂ /agua. Las capas se separaron. La capa de CH₂Cl₂ se recogió y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (0-40 % de EtOAc:ciclohexano) para dar 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 1,52 min, m/z = 390,0 [M+H]⁺.

A una solución de 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (4,46 g, 9,71 mmol) en THF (95 ml) y MeOH (32 ml) se añadió hidróxido de litio (712 mg, 29,1 mmol) en agua (32 ml). La reacción se calentó hasta 50 °C y se dejó agitar durante 4 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, se añadió agua y la capa ac. se lavó con EtOAc. La capa ac. se ajustó a pH 4 mediante la adición de HCl 2 M, formando un precipitado amarillo que se aisló por filtración para dar ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxílico. Análisis de LCMS (método B) t_R = 0,78 min, m/z = 362,0 [M+H]⁺.

Se colocó una suspensión de ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (0,42 g, 0,93 mmol) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de N₂ y se trató con NEt₃ (2,9 mmol, 0,4 ml). La solución resultante se trató con azida de difenilfosforilo (0,41 g, 1,5 mmol, 0,325 ml) antes de dejar que se agitara durante 45 min a *ta*. A continuación, la mezcla de reacción se trató con MeOH (4 ml) y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo que contenía N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]carbamato de metilo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]carbamato de metilo (1,23 g, 0,932 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 mol/l) en agua (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta *ta*, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron *in vacuo*. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna (0-25 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,7-naftiridin-3,4-diamina. Análisis de LCMS (método B) t_R = 1,29 min, m/z = 333,0 [M+H]⁺.

Una mezcla de 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,7-naftiridin-3,4-diamina (105 mg, 0,3 mmol) y ácido S-cromano-4-

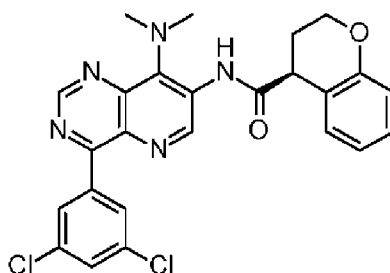
carboxílico (0,065 g, 0,35 mmol) se colocó bajo atmósfera de N₂, se trató con EtOAc (1,5 ml) y se enfrió sobre hielo. A continuación, la mezcla de reacción se trató con piridina (0,075 ml, 0,918 mmol) y T₃P (50 % en peso en EtOAc; 0,608 mmol, 0,365 ml) antes de dejar en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron *in vacuo*. Los residuos se disolvieron en MeOH, se filtraron y purificaron por HPLC prep ((Phenomenex Gemini 5 Micron 30x100 mm C-18) (acetonitrilo y agua ajustado a aproximadamente pH 9 con solución de hidróxido de amonio concentrado [0,5 ml de hidróxido de amonio concentrado por 2,5 l de agua], del 30 % al 100 % de CH₃CN durante 9 min a 60 ml/min) para dar el compuesto del título. Análisis de LCMS (método B) t_R= 1,47 min, m/z= 493,0 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 10,15 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 8,63 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J= 2 Hz, 2 H), 8,00 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 7,72 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,82 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 4,08 (t, J= 6 Hz, 1 H), 3,04 (s, 6 H), 2,25 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga mediante la metodología del Ejemplo 4.1:

Ej.	Nombre	Estructura
4.2	(4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida	
4.3	(4S)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida	
4.4	(4R)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida	

15 Ejemplo 5.1

(4S)-N-[4-(3,5-Diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]cromano-4-carboxamida



A una suspensión de 6-hidroxipirimidin-4-carboxilato de etilo (5,04 g, 28,7 mmol) en DMF (25 ml, 323 mmol) bajo atmósfera de N₂ se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (3,48 g, 17,3 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a ta. La reacción se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (100 ml). La capa ac. se separó y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. LCMS (método B) t_R = 0,54 min, m/z = 203,0 [M+H]⁺.

A una suspensión de 5-cloro-6-hidroxi-pirimidin-4-carboxilato de etilo (8,74 g, 28,1 mmol) en CH₃CN (100 ml) a ta bajo atmósfera de N₂ se añadió DIPEA (6,4 ml, 36 mmol) y luego oxi-bromuro de fósforo (9,44 g, 31,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se vertió lentamente en agua (100 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El aceite se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 6-bromo-5-cloro-pirimidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 0,98 min, m/z = 265,0 [M+H]⁺.

A una solución agitada de 6-bromo-5-cloro-pirimidin-4-carboxilato de etilo (4,31 g, 14,9 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (2,71 g, 14,20 mmol) en 1,4-dioxano (55 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió K₂CO₃ (8,69 g, 62,87 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (732 mg, 0,63 mmol). La reacción se desgasificó y se puso bajo atmósfera de N₂, luego se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se pasó a través de Celite®. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (método A) t_R = 1,43 min, m/z = 331,0 [M+H]⁺.

A una mezcla de 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (2,90 g, 8,75 mmol) en THF (85 ml) y agua (30 ml) a ta bajo atmósfera de N₂ se añadió hidróxido de litio (624,4 mg, 25,55 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta ta, luego se concentró *in vacuo* para eliminar el THF. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y luego se acidificó con HCl 2 M hasta que el pH = 1, haciendo que un sólido precipite. El precipitado se filtró y se lavó con agua (25 ml). A continuación, el precipitado se secó *in vacuo* a 50 °C para dar ácido 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carboxílico. LCMS (método A) t_R = 0,72 min, m/z = 303,0 [M+H]⁺.

Una suspensión de ácido 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carboxílico (2,49 g, 7,82 mmol) en cloruro de tionilo (30 ml, 411 mmol) se calentó hasta 80 °C bajo atmósfera de N₂. Se añadió DMF (0,5 ml, 6 mmol) y la reacción se disolvió por completo. Después, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en tolueno (20 ml) y se destiló azotrópicamente (3 x) para dar cloruro de 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de cloruro de 5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonilo (2,65 g, 7,82 mmol) en tolueno (20 ml) a ta bajo atmósfera de N₂ se añadió NEt₃ (2 ml, 14 mmol) seguido de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (1,4 ml, 9,7 mmol). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de N₂. La reacción se diluyó con EtOAc (125 ml), se filtró a través de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc (125 ml). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron *in vacuo*. Los residuos se recogieron en EtOAc (250 ml) y HCl 2 M (ac., 100 ml). La capa ac. se separó y se extrajo con EtOAc (125 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-[5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonil]-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo. LCMS (método A) t_R = 1,24 min, m/z = 428,0 [M+H]⁺.

Se añadió 4-metoxibencilamina (1,20 ml, 9,09 mmol) a una solución de 2-[5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonil]-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (3,59 g, 6,29 mmol) en éter dietílico (25 ml) y EtOH (6 ml) a ta bajo atmósfera de N₂ durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-[5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonil]-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo que se tomó sin purificación adicional. LCMS (método A) t_R = 1,49 min, m/z = 520,0 [M+H]⁺.

A una solución de 2-[5-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-4-carbonil]-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (4,4 g, 5,66 mmol) en DMF (15 ml, 194 mmol) a ta bajo atmósfera de N₂ se añadió K₂CO₃ (2,37 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta ta, luego se vertió en agua

(300 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para dar 4-(3,5-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo. LCMS (método A) t_R = 1,17 min, m/z = 484,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de 4-(3,5-diclorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metil]-8-oxo-pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (1,89 g, 3,70 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml) y DMF (0,5 ml, 6 mmol) a ta bajo atmósfera de N_2 se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2 ml, 23,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta ta, luego se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y concentraron *in vacuo* para dar 8-cloro-4-(3,5-diclorofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo. LCMS (método A) t_R = 1,52 min, m/z = 382,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una suspensión de 8-cloro-4-(3,5-diclorofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (1,04 g, 1,93 mmol) en THF (10 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se añadió dimetilamina en THF (2 ml, 4 mmol, 2 M). La reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se vertió en NaHCO_3 sat. ac. (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 1,58 min, m/z = 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. A una mezcla de 4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de etilo (571 mg, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) y agua (4,5 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se añadió hidróxido de litio (107 mg, 4,375 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se concentró *in vacuo* para eliminar el dioxano. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl 2 M (ac., 2,2 ml). El precipitado amarillo resultante se separó por filtración y se lavó con agua (20 ml). A continuación, el sólido amarillo se secó *in vacuo* a 60 °C para dar ácido 4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico. LCMS (método B) t_R = 0,78 min, m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

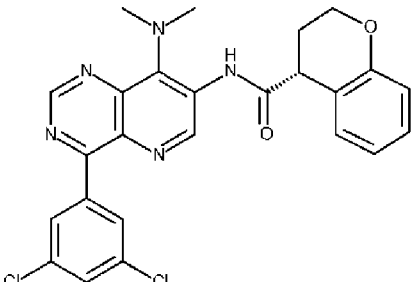
A una solución de ácido 4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (209 mg, 0,52 mmol) en DMF (5,2 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se añadió NET_3 (0,22 ml, 1,6 mmol) seguido de azida de difenilfosforilo (0,17 ml, 0,79 mmol). Después de 2 horas a ta, se añadió MeOH anhidro (2,1 ml, 52 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante la noche bajo atmósfera de N_2 .

La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (25 ml) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar N-[4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]carbamato de metilo. LCMS (método B) t_R = 1,47 min, m/z = 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una solución de N-[4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]carbamato de metilo (0,517 mmol, 0,517 mmol) en 1,4-dioxano (5,2 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se trató con hidróxido de sodio (ac., 2 M). A continuación, la mezcla se calentó hasta 100 °C. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-25 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 4-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidin-7,8-diamina. LCMS (método B) t_R = 1,41 min, m/z = 334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

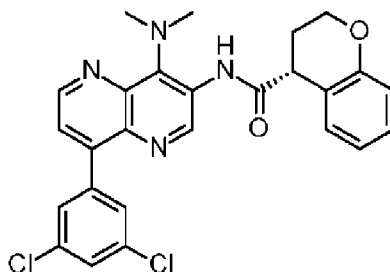
Una suspensión de 4-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidin-7,8-diamina (114 mg, 0,32 mmol) y ácido (4S)-cromano-4-carboxílico (69,4 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (5 ml) se enfrió bajo atmósfera de N_2 hasta 0 °C con un baño de hielo. A continuación, se añadió piridina (0,08 ml, 1 mmol) a la reacción a 0 °C seguido de T_3P (50 % en peso en EtOAc; 0,39 ml, 0,65 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El aceite se purificó por cromatografía en columna (0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título. LCMS (método B) t_R = 1,61 min, m/z = 494,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10,15 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 7,84 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 9,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,33-4,41 (m, 1 H), 4,16-4,24 (m, 1 H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,17 (s, 6 H), 2,17-2,27 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga mediante la metodología del Ejemplo 5.1:

Ej.	Nombre	Estructura
5.2	(4R)-N-[4-(3,5-Diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]cromano-4-carboxamida	

Ejemplo 6.1

(4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida



Se añadió cloruro de tionilo (15 ml, 205 mmol) a ácido 3,4-dicloropiridin-2-carboxílico (3,96 g, 20,6 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta ta y se concentró *in vacuo* para dar cloruro de 3,4-dicloropiridin-2-carbonilo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

A una solución de cloruro de 3,4-dicloropiridin-2-carbonilo (20,6 mmol, 4,76 g) en tolueno (50 ml) se añadió NEt₃ (3,5 ml, 2,5 g) seguido de 3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (3,6 ml, 25 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite® (lavado con EtOAc). El filtrado se concentró *in vacuo*, y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 M ac. (100 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para dar 2-(3,4-dicloropiridin-2-carbonil)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo. LCMS (método B) t_R = 0,88 min, m/z = 317,0 [M+H]⁺.

A una solución en agitación de 2-(3,4-dicloropiridin-2-carbonil)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (5,58 g, 12,7 mmol) en éter dietílico (50 ml) y EtOH (12 ml) se añadió 4-metoxibencilamina (1,9 ml, 14 mmol). La reacción se dejó en agitación a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-(3,4-dicloropiridin-2-carbonil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo.

Se disolvió 2-(3,4-dicloropiridin-2-carbonil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (5,92 g, 9,40 mmol) en DMF (24 ml). Se añadió K₂CO₃ (4,00 g, 28,9 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (250 ml) y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de Celite® y luego se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El material en bruto se purificó por cromatografía (0-6 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar 8-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió 8-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (840 mg, 1,09 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) y DMF (0,05 ml). A esta mezcla, se añadió cloruro de oxalilo (0,48 ml, 5,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se redujeron *in vacuo* para dar 4,8-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió 4,8-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (950 mg, 2,21 mmol) en THF (5 ml). A esta solución, se añadió gota a gota dimetilamina en THF (1,1 ml, 2,2 mmol, 2 M) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (20-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 8-cloro-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) t_R = 1,07 min,

$m/z = 280,0 [M+H]^+$.

- Se disolvió 8-cloro-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (315 mg, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). A esta mezcla, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (40 mg, 0,048 mmol), seguido de la adición de ácido (3,5-diclorofenil)borónico (215 mg, 1,13 mmol) y Na_2CO_3 (300 mg, 2,83 mmol). La mezcla se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción en bruto se redujo hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (5-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo. LCMS (método B) $t_R = 1,56$ min, $m/z = 390,0 [M+H]^+$.
- 10 A una solución en agitación de 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (272 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido de litio (32 mg, 1,34 mmol) en agua (2 ml). La reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). El pH se ajustó a pH= 4 con HCl 2 M. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se redujeron *in vacuo* para dar ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxílico. LCMS (método B) $t_R = 0,82$ min, $m/z = 362,0 [M+H]^+$. A una solución de ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxílico (282 mg, 0,71 mmol) en DMF (7 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se añadió NEt_3 (3 equiv., 2,12 mmol) seguido de azida de difenilfosforilo (230 μl , 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a ta. Se añadió MeOH anhidro (2,90 ml) y la reacción se dejó en agitación a ta durante la noche bajo atmósfera de N_2 . La reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO_3 sat. ac. (25 ml). La capa orgánica se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]carbamato de metilo. LCMS (método B) $t_R = 1,43$ min, $m/z = 391 [M+H]^+$.
- 25 Una solución de N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]carbamato de metilo (0,71 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) a ta bajo atmósfera de N_2 se trató con hidróxido de sodio en agua (10,6 ml, 21,2 mmol, 2 M). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 90 min. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5-10 % en ciclohexano) para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-1,5-naftiridin-3,4-diamina. LCMS (método B) $t_R = 1,41$ min, $m/z = 333 [M+H]^+$.
- 30 Una solución de 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-1,5-naftiridin-3,4-diamina (93,7 mg, 0,28 mmol) y ácido (S)-cromano-4-carboxílico (65,7 mg, 0,35 mmol) en EtOAc (4 ml) bajo atmósfera de N_2 se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Se añadió piridina (0,07 ml, 0,9 mmol) a la reacción a 0 °C seguido de T_3P (50 % en peso en EtOAc; 0,34 ml, 0,57 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título. LCMS (método B) $t_R = 1,61$ min, $m/z = 493 [M+H]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 9,97 (s, 1 H), 8,92 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 7,74 (m, 4 H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,17 (td, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1 H), 6,91 (td, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1 H), 6,82 (dd, $J = 1,2, 8$ Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 2,26 (m, 2 H).
- 40

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga mediante la metodología del Ejemplo 6.1:

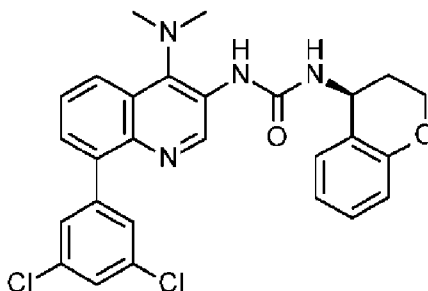
Ej.	Nombre	Estructura
6.2	(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida	

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura
6.3	(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida	

Ejemplo 7.1

5 1-[(4S)-Croman-4-il]-3-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]urea



10 A una solución agitada de 8-bromoquinolin-4-ol (2,0 g, 8,82 mmol) en ácido propiónico (20 ml, 265 mmol) a 100 °C se añadió ácido nítrico (1 ml, 16 mmol) lentamente durante 5 min.

La reacción se calentó a 125 °C y se dejó en agitación durante 45 min. A continuación, la reacción se dejó enfriar hasta ta, haciendo que el producto precipite. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3x10 ml), iPrOH (10 ml), isohexano (10 ml) y luego se secó en el horno de vacío durante 1 hora para dar 8-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol.
 15 LCMS (método B): t_R = 0,54 min, m/z = 269 $[M+H]^+$.

A una solución de 8-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (1,52 g, 5,37 mmol) se añadió $POCl_3$ (10 ml, 107 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* (azeotropía con tolueno) para dar 8-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 20

A una solución de 8-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina (2,32 g, 5,38 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente dimetilamina (2 M en THF, 7 ml, 14 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. ac. (50 ml de cada uno). Se añadió salmuera (50 ml). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para dar 8-bromo-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina. LCMS (método B): t_R = 1,13 min, m/z = 296 $[M+H]^+$.
 25

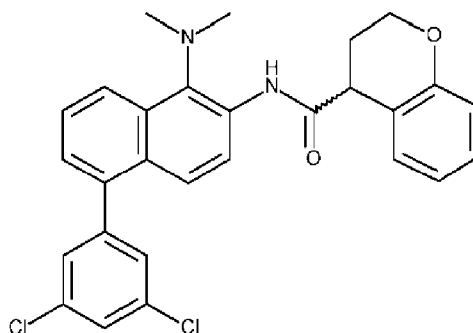
A una solución de 8-bromo-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina (505 mg, 1,62 mmol), se añadió ácido (3,5-diclorofenil)borónico (314 mg, 1,61 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg, 0,08 mmol) y Na_2CO_3 (351 mg, 3,28 mmol). El vial se cerró herméticamente, a continuación se evacuó y se cargó de nuevo con atmósfera de N_2 tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (9 ml), seguido de agua (3 ml) y la reacción se calentó hasta 100 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. ac. (50 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*, a continuación se purificaron por cromatografía en columna para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina. LCMS (método B): t_R = 1,57 min, m/z = 362 $[M+H]^+$. A una suspensión agitada de 8-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetil-3-nitro-quinolin-4-amina (401 mg, 1,05 mmol) en THF (5 ml), EtOH (5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hierro (184 mg, 3,23 mmol) y NH_4Cl (168 mg, 3,13 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se dejó agitar durante 45 min. La reacción se dejó enfriar hasta ta, a continuación se subdividió entre $NaHCO_3$ sat. ac. y EtOAc (25 ml de cada uno).
 30
 35

La mezcla se filtró a través de Celite® (lavado con EtOAc) y se separaron las capas del filtrado. La capa ac. se extrajo con EtOAc (2x25 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* antes de purificarse por cromatografía en columna para dar 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-quinolin-3,4-diamina. LCMS (método B): $t_R = 1,48$ min, $m/z = 363,2$ $[M+H]^+$.

A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (94 mg, 0,45 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ se añadió gota a gota 8-(3,5-diclorofenil)-N4,N4-dimetil-quinolin-3,4-diamina (151 mg, 0,43 mmol) en THF (2,5 ml) durante 2 min. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió HCl de (4S)-cromano-4-amina (90 mg, 0,47 mmol) y NEt₃ (179 µl, 1,27 mmol). La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. ac. y CH₂Cl₂ (20 ml de cada uno). Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna. LCMS (método B) $t_R = 1,49$ min, $m/z = 507$ $[M + H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 9,51 (s, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,56 (m, 4 H), 7,38 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,12 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,2 (m, 2 H), 3,06 (s, 6 H), 2,23 (m, 2 H).

Ejemplos 8.1 y 8.2

(4S y 4R)-N-[5-(3,5-Diclorofenil)-1-(dimetilamino)-2-naftil]cromano-4-carboxamida



A una solución agitada de 1-bromo-5-nitronaftaleno (6,0 g, 23,90 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (4 g, 21,05 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml)-agua (26 ml) se añadió Na₂CO₃ (5,06 g, 47,73 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó usando N₂ durante 10 min. Después de añadir Pd(dppf)Cl₂ (0,87 g, 1,19 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó durante 45 min a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 50 % en éter para obtener 1-(3,5-diclorofenil)-5-nitronaftaleno.

A una solución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-5-nitronaftaleno (5 g, 15,77 mmol) y NH₄Cl (2,6 g, 48,88 mmol) en THF (70 ml), EtOH (70 ml) y agua (35 ml) se añadió polvo de hierro (2,6 g, 47,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 75 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (30 ml). El filtrado se concentró, luego se inactivó con solución sat. ac. de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo*. El compuesto en bruto se trituró con Et₂O y pentano (1:1) para obtener 5-(3,5-diclorofenil)naftalen-1-amina.

A una solución agitada de 5-(3,5-diclorofenil)naftalen-1-amina (3,3 g, 11,49 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NBS (2,04 g, 11,49 mmol) a -5 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 30 % en éter para obtener 2-bromo-5-(3,5-diclorofenil)naftalen-1-amina. LCMS (método D) $t_R = 2,69$ min, $m/z = 368,05$ $[M+H]^+$.

Se agitó una solución agitada de 2-bromo-5-(3,5-diclorofenil)naftalen-1-amina (1,6 g, 4,38 mmol) en solución de formaldehído (37 % en agua, 15 ml) y ácido fórmico (15 ml) durante 1 hora a 100 °C. La reacción se inactivó añadiendo solución sat. ac. de NaHCO₃ (2x20 ml) a 0 °C y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30 % en Et₂O para obtener 2-bromo-5-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetilnaftalen-1-amina. LCMS (método D) $t_R = 3,76$ min, $m/z = 394,09$ $[M+H]^+$. A una solución agitada de 2-bromo-5-(3,5-diclorofenil)-N,N-dimetilnaftalen-1-amina (1,2 g, 3,06 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió carbamato de terc-butilo (537 mg, 4,59 mmol), carbonato de cesio (5,23 g, 9,18 mmol) y se desgasificó usando N₂ durante 10 min. Se añadieron secuencialmente Pd₂(dba)₃ (0,248 g, 0,15 mmol) y Xantphos (0,162 g, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 50 % en éter para obtener (5-(3,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)naftalen-2-il)carbamato de terc-butilo. LCMS (método D) t_R= 3,06 min, m/z= 431 [M+H]⁺.

- 5 A una solución agitada de (5-(3,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)naftalen-2-il)-carbamato de terc-butilo (0,56 g, 1,30 mmol) en EtOH (5 ml), se añadió HCl 5 M en EtOH (5 ml) a ta y se agitó durante 16 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y luego se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó triturando con éter dietílico y pentano (1:1). LCMS (método D) t_R= 2,7 min; m/z= 331,21 [M+H]⁺.
- 10 A una solución agitada de HCl de 5-(3,5-diclorofenil)-N1,N1-dimetilnaftalen-1,2-diamina (0,44 g, 1,34 mmol), se añadió ácido (S)-cromano-4-carboxílico (0,2 g, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y DIPEA (0,6 ml, 3,37 mmol) y T₃P (50 % en peso en EtOAc, 0,5 ml, 1,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por SFC: Chiralpak IC (30 x 250 mm), 5µ % de CO₂: 65 % Co disolvente: 35 % (MeOH) Flujo total: 100 g/min Contrapresión: 100 bar Temperatura: 35 °C UV: 260 nm) para dar los compuestos del título. LCMS (método D) t_R= 3,83; m/z= 491,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 9,63 (s, 1 H), 8,26 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 8,02 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7,49-7,59 (m, 4 H), 7,33-7,38 (m, 2 H), 7,26 (td, J= 1,2, 8 Hz, 1 H), 6,99 (t, J= 7,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 4,05-4,25 (m, 3 H), 2,79 (s, 6 H), 2,33-2,37 (m, 1 H), 2,07-2,18 (m, 1 H).
- 15
- 20

Detalles experimentales para compuestos en las tablas:

Ej.	HPLC	RMN
1.3	t _R = 1,69; m/z (ES+)= 490,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,98 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,83 (dd, J= 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (t, J= 1,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,65 (s, 6H), 2,56 (m, 1 H), 1,91 (m, 3 H)
1.4	t _R = 1,69; m/z (ES+)= 490,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,98 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,83 (dd, J= 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (t, J= 1,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,65 (s, 6H), 2,56 (m, 1 H), 1,91 (m, 3 H)
1.5	t _R = 1,59; m/z (ES+)= 489,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,78 (s, 1H), 8,36 (dd, J= 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,53 (d, J= 2 Hz, 2 H), 7,37 (d, J= Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 0,91 (m, 1 H), 0,72 (m, 1 H), 0,46 (m, 1 H), 0,39 (m, 1 H)
1.6	t _R = 1,59; m/z (ES+)= 489,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,78 (s, 1H), 8,36 (dd, J= 2,8, 7,6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,53 (d, J= 2 Hz, 2 H), 7,37 (d, J= Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 0,91 (m, 1 H), 0,72 (m, 1 H), 0,46 (m, 1 H), 0,39 (m, 1 H)
1.7	t _R = 1,67; m/z (ES+)= 508,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,88 (s, 1H), 9,25 (s, 1 H), 8,25 (dd, J= 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,51-7,59 (m, 4 H), 7,38 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7,23-7,31 (m, 32 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 4,35-4,39 (m, 1 H), 4,11 (td, J= 2, 12 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,6-2,65 (m, 1 H), 2,22-2,31 (m, 1 H)
1.8	t _R = 1,67; m/z (ES+)= 508,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,88 (s, 1H), 9,25 (s, 1 H), 8,25 (dd, J= 1,6, Hz, 1 H), 7,51-7,59 (m, 4 H), 7,38 (t, J= 2 Hz, 1 H), 7,23-7,31 (m, 2 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 4,35-4,39 (m, 1 H), 4,11 (td, J= 2, 12 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,6-2,65 (m, 1 H), 2,22-2,31 (m, 1 H)
1.9	t _R = 1,45; m/z (ES+)= 492,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1 H), 7,89 (dd, J= 1,2, 8 Hz, 1 H), 7,46-7,54 (m, 5 H), 7,01-7,05 (t, J= 8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4,35 (d, J= 11 Hz, 1 H), 4,08 (c, J= 12 Hz, 1 H), 3,86 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 3,49 (d, J= 5,2 Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 2,65 (d, J= 14 Hz, 2 H), 2,24 (m, 1 H)
1.10	t _R = 1,45; m/z (ES+)= 526,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1 H), 7,88 (dd, J= 1,6, 8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 7,34 (td, J= 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,04 (td, J= 7,2, 1,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,09 (td, J= 12,4, 2 Hz, 1 H), 3,89 (d, J= 3,2 Hz, 1 H), 2,7 (s, 6 H), 2,62 (m, 1 H)
1.11	t _R = 1,45; m/z (ES+)= 526,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1 H), 7,88 (dd, J= 1,6, 8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 7,34 (td, J= 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,04 (td, J= 7,2, 1,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,09 (td, J= 12,4, 2 Hz, 1 H), 3,89 (d, J= 3,2 Hz, 1 H), 2,7 (s, 6 H), 2,62 (m, 1 H)

(continuación)

Ej.	HPLC	RMN
1.12	t _R = 2,49; m/z= 534- 35[M+H] ⁺ / Método C	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,7 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,23 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,63-7,66 (m, 3 H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 4,19-4,23 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (m, 4 H), 3,27-3,29 (m, 4 H), 2,21-2,28 (m, 2 H)
1.13	t _R = 2,49; m/z= 534- 35[M+H] ⁺ / Método C	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,7 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,23 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,63-7,66 (m, 3 H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,92 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 4,36-4,42 (m, 1 H), 4,19-4,23 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (m, 4 H), 3,27-3,29 (m, 4 H), 2,21-2,28 (m, 2 H)
1.14	t _R = 3,13; m/z= 520,1 [M+H] ⁺ / Método D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 8,58 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 6,91 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,19-4,22 (m, 1 H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,20-3,32 (m, 4 H), 2,24 (m, 2 H)
1.15	t _R = 3,13; m/z= 520,1 [M+H] ⁺ / Método D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 8,58 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,56-7,61 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 6,91 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,19-4,22 (m, 1 H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,20-3,32 (m, 4 H), 2,24 (m, 2 H)
3.2	t _R = 1,39 min, m/z= 526,0 [MH] ⁻ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 9,14 (s, 1 H), 7,98-8,01 (m, 2 H), 7,57-7,62 (m, 2 H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,25-7,27 (m, 2 H), 6,68-6,88 (m, 2 H), 4,62 (td, J = 2,4, 12 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,27-4,34 (m, 1 H), 3,05 (s, 6 H), 2,67-2,75 (m, 1 H), 2,35-2,45 (m, 1 H)
4.2	t _R = 1,46; m/z (ES ⁺)= 491,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,15 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 2 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 4,08 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3,04 (s, 6 H), 2,25 (m, 2 H)
4.3	t _R = 2,15; m/z (ES ⁺)= 521,33 [M+H] ⁺ / Método C	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,19 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,18-4,22 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,31 (s, 4 H), 2,25 (m, 2 H)
4.4	t _R = 2,15; m/z (ES ⁺)= 521,33 [M+H] ⁺ / Método C	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,19 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,18-4,22 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,31 (s, 4 H), 2,25 (m, 2 H)
5.2	t _R = 1,61; m/z (ES ⁺)= 494,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 10,15 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 7,84 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 9,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4,33-4,41 (m, 1 H), 4,16-4,24 (m, 1 H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,17 (s, 6 H), 2,17-2,27 (m, 2 H)
6.2	t _R = 1,61; m/z (ES ⁺)= 493,0 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 9,97 (s, 1 H), 8,92 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 7,74 (m, 4 H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 1,6, 8,4 Hz), 6,91 (td, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 1,2, 8 Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 2,26 (m, 2 H)
6.3	t _R = 1,57; m/z (ES ⁺)= 535,2 [M+H] ⁺ / Método B	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 9,81 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,87 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,73-7,77 (m, 4 H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,95 (td, J = 0,8, 7,2 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8 Hz, 1 H), 4,22-4,31 (m, 2 H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,63-3,72 (m, 4 H), 3,38-3,48 (m, 4 H), 2,15-2,33 (m, 2 H)

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o control, en particular de helmintos, en el que los nematodos y trematodos endoparásitos pueden ser la causa de enfermedades graves de los mamíferos y las aves de corral. Los nematodos típicos de esta indicación son: *Filariidae*, *Setariidae*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostercagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los trematodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

Ciertos parásitos de la especie *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal hospedador, mientras que otros de la especie *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitos en el estómago y los de la especie *Dictyocaulus* son parásitos en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias y pueden encontrarse en el tejido celular interno y en los órganos, *por ejemplo* el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria iminitis*.

Los parásitos que pueden tratarse y/o controlarse con los compuestos de fórmula (I) también incluyen los de la clase de *Cestoda* (tenias), por ejemplo las familias *Mesocestoidae*, especialmente del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dipylidiidae*, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium* spp., y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis* y *Echinococcus* spp., más particularmente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*.

Además, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el tratamiento y/o el control de parásitos patógenos humanos. De estos, los representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo son los del género *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son contra parásitos del género *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Dracunculus* y parásitos del género *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tracto gastrointestinal en particular.

Un parásito particular a tratar y/o controlar con los compuestos de la invención es el gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*). Los sujetos particulares para tal tratamiento son perros y gatos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en forma de una composición. En la práctica, los compuestos de la invención se administran habitualmente en forma de composiciones, es decir, en mezcla con al menos un excipiente aceptable. La proporción y la naturaleza de cualquier excipiente aceptable están determinadas por las propiedades del compuesto seleccionado de la invención, la vía de administración elegida y la práctica estándar como en los campos veterinario y farmacéutico.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: un compuesto de la invención y al menos un excipiente aceptable.

Al efectuar tal tratamiento y/o control, un compuesto de la invención se puede administrar en cualquier forma y vía que haga que el compuesto sea biodisponible. Los compuestos de la invención pueden administrarse por una variedad de vías, incluyendo vía oral, en particular mediante comprimidos y cápsulas. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vías parenterales, más particularmente por inhalación, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía intranasal, por vía rectal, por vía vaginal, por vía ocular, por vía tópica, por vía sublingual y por vía bucal, por vía intraperitoneal, por vía intraadiposa, por vía intratecal y mediante administración local, por ejemplo, mediante catéter o endoprótesis. Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección a tratar, la etapa del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al sujeto, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, papeles, pastillas para chupar, obleas, elixires, ungüentos, parches transdérmicos, aerosoles, inhalantes, supositorios, macerados, soluciones y suspensiones.

El término "excipiente aceptable" se refiere a los que se usan habitualmente en la preparación de composiciones veterinarias y farmacéuticas y deben ser puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Generalmente, son un material sólido, semisólido o líquido que en el agregado puede servir como vehículo o medio para el principio activo. Algunos ejemplos de excipientes aceptables se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences y en el Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de ungüentos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, bases de gel, matrices de liberación sostenida, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, tintes, propulsores, agentes de recubrimiento y otros.

En una realización, la composición se adapta para la administración oral, tal como un comprimido o una cápsula o una formulación líquida, por ejemplo, una solución o suspensión, adaptada para administración oral. En una realización, la composición se adapta para la administración oral, tal como una formulación masticable, adaptada para administración oral. En otra realización más, la composición es una formulación líquida o semisólida, por ejemplo, una solución o suspensión o una pasta, adaptada para la administración parenteral.

Las composiciones particulares para su uso en sujetos en el tratamiento y/o control de nematodos/helminthos comprenden soluciones; emulsiones que incluyen emulsiones clásicas, microemulsiones y composiciones autoemulsionantes, que son composiciones sin agua orgánicas, preferentemente aceitosas, que forman emulsiones, junto con fluidos corporales, tras la adición al cuerpo del sujeto; suspensiones (drenajes); formulaciones de vertido; aditivos alimentarios; polvos; comprimidos que incluyen comprimidos efervescentes; bolos; cápsulas que incluyen microcápsulas; y golosinas masticables. En particular, las formas de la composición son comprimidos, cápsulas, aditivos alimentarios o golosinas masticables.

Las composiciones de la presente invención se preparan de una manera bien conocida en la técnica veterinaria y farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como principio activo. La cantidad de un compuesto de la presente invención puede variar dependiendo de su forma particular y puede estar convenientemente entre el 1 % y aproximadamente el 50 % del peso de la forma de dosis unitaria. Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente en una forma de dosis unitaria, conteniendo típicamente cada dosis de

aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de la invención. Se pueden tomar una o más formas de dosis unitaria para afectar la dosificación de tratamiento. También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para tratar parásitos, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo

También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para controlar parásitos, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo opcionalmente el método además una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.

También se describe en el presente documento, pero no está abarcado por las reivindicaciones, un método para tratar o controlar parásitos, que comprende: poner en contacto el entorno de un sujeto con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, comprendiendo opcionalmente el método además una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.

Por lo tanto, la invención proporciona compuestos de la invención para su uso como medicamento, incluyendo para la fabricación de un medicamento. En una realización, la invención proporciona la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para tratar parásitos. En una realización, la invención proporciona la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo para controlar parásitos.

Los términos "tratando", "tratar", "tratado" o "tratamiento", incluyen sin limitación restringir, ralentizar, parar, reducir, mejorar, revertir la progresión o gravedad de un síntoma existente, o prevenir un trastorno, afección o enfermedad. Por ejemplo, una infección por gusano del corazón adulto se trataría administrando un compuesto de la invención. Un tratamiento puede aplicarse o administrarse terapéuticamente.

Los términos "controlar", "que controla" o "controlado" se refiere a que incluye, sin limitación, disminuir, reducir o mejorar el riesgo de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad y proteger un animal de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad. El control puede referirse a la administración terapéutica, profiláctica o preventiva. Se entiende bien que una infección por larvas o gusano del corazón inmaduro puede ser asintomática y que la infección por parásitos maduros es sintomática y/o debilitante. Por lo tanto, por ejemplo, una infección por gusano del corazón se controlaría actuando sobre las larvas o el parásito inmaduro evitando que la infección progrese a una infección por parásitos maduros.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento y/o control de parásitos, en particular de helmintos, en el que los nematodos y trematodos endoparásitos se refieren a compuestos de la invención para su uso para actuar sobre las diversas formas de los parásitos a lo largo de su ciclo de vida, independientemente de si un sujeto está manifestando un síntoma, incluyendo morbilidad o mortalidad, e independientemente de la fase o fases del desafío parasitario.

Como se usa en el presente documento, "administrar a un sujeto" incluye, pero sin limitación, administración cutánea, subcutánea, intramuscular, mucosa, submucosa, transdérmica, oral o intranasal. La administración podría incluir inyección o administración tópica.

Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a humanos y animales mamíferos no humanos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, cobayas, conejos, hurones, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. Se entiende que un sujeto más particular es un ser humano. Además, un sujeto más particular son las mascotas mamíferas o los animales de compañía, tales como perros y gatos y también ratones, cobayas, hurones y conejos.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que proporciona el beneficio deseado al sujeto e incluye la administración tanto para el tratamiento como para el control. La cantidad variará de un sujeto individual a otro y dependerá de una serie de factores, incluyendo la condición física general del sujeto y la gravedad de la causa subyacente de la afección a tratar, tratamientos concomitantes y la cantidad de compuesto de la invención utilizada para mantener la respuesta deseada a un nivel beneficioso.

Una cantidad eficaz se puede determinar fácilmente por el médico tratante, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz, la dosis, varios factores son considerados por el médico tratante, incluyendo, pero sin limitación: el tipo de paciente; su tamaño, edad y salud general; la afección específica, trastorno, infección o enfermedad involucrada; del grado de implicación o de la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto administrado particular; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes. Una cantidad eficaz de la presente invención, la dosificación de tratamiento, se espera que varíe de 0,5 mg a 100 mg. Las cantidades específicas pueden determinarse por el experto. Aunque estas dosificaciones se basan en un sujeto que tiene una masa de aproximadamente 1 kg a aproximadamente 20 kg, el

diagnosticador podrá determinar la dosis apropiada para un sujeto cuya masa se encuentre fuera de este intervalo de peso. Una cantidad eficaz de la presente invención, la dosificación de tratamiento, se espera que oscile entre 0,1 mg y 10 mg/kg del sujeto. Se espera que el régimen de dosificación sea administración diaria, semanal o mensual.

5 Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más compuestos activos o terapias adicionales para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones, incluyendo el tratamiento de parásitos, para el que está indicado. Los compuestos de la invención pueden administrarse de manera simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar parásitos y otros trastornos.

10 Por ejemplo, cuando se usa para tratar parásitos, incluyendo el gusano del corazón, un compuesto de la invención se puede combinar con una lactona macrocíclica tal como ivermectina, moxidectina o milbemicina oxima o con imidacloprid. Las combinaciones particulares para tratar parásitos incluyen un compuesto de la invención e ivermectina. Otra combinación particular para tratar parásitos incluye un compuesto de la invención y milbemicina oxima.

15 Por lo tanto, se entiende que las composiciones de la presente invención incluyen opcionalmente comprender una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo adicional.

20 La actividad de los compuestos como parasiticidas puede determinarse mediante una variedad de métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ejemplo A

Microfilarias del gusano del corazón del perro

25 Microfilarias *D. immitis* se aíslan por filtración de sangre de beagle de un donante infectado y se dejan incubar en medios apropiados. Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO y se añaden a una placa de 96 pocillos que contiene parásitos. Las placas se incuban durante el tiempo deseado y la motilidad se evalúa utilizando un sistema de formación de imágenes de cámara LCD. El efecto del suero se somete a prueba mediante la adición de hasta un 20 %
30 de suero bovino fetal en el ensayo. Los valores de inhibición de la motilidad porcentual se generan en relación con el promedio de los pocillos solo con DMSO.

En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron CE₅₀ <0,1 µg/ml: 1.1, 1.3, 1.4, 1.6, 1.7, 1.9, 1.11, 1.12, 6.2 y 6.3.

35 Ejemplo B

Gastrointestinal de rumiantes (*H. contortus* (*H.c.*)):

40 Huevos de *H.c.* aislados de materia fecal de cordero se dejan eclosionar durante la noche. Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO y se añaden a una placa de 96 pocillos que contiene medios apropiados. Larvas de *H.c.* se añaden a cada pocillo y las placas se incuban durante el (los) tiempo(s) deseado(s). La motilidad se evalúa usando un sistema de formación de imágenes de cámara LCD. Los valores de inhibición de la motilidad porcentual se generan en relación con el promedio de los pocillos solo con DMSO.

45 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron CE₅₀ <1 µg/ml: 1.1, 1.4, 1.6, 1.9, 1.11, 1.12, 4.2, 6.1, 6.2, 6.3 y 7.1.

Ejemplo C

50 Nematodos gastrointestinales

Se infectan jerbos (*Meriones unguiculatus*) artificialmente por sonda con larvas de tercer estadio cada una de *T. colubriformis* y *H. contortus*. Luego se trata por vía oral con el compuesto de prueba formulado en, por ejemplo,
55 DMSO/PEG 2/1, el día 6 después de la infección a una dosis en un intervalo entre 1x3 mg/kg hasta 1x32 mg/kg. Tres días después del tratamiento, los jerbos se sacrifican y se diseccionan para recuperar *H. contortus* del estómago y *T. colubriformis* del intestino delgado. La eficacia se expresa como un % de reducción en el número de gusanos en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot.

60 El compuesto del ejemplo 1.1 fue > 80 % eficaz contra Hc y Tc. El compuesto de los ejemplos 1.4 y 1.11 fueron > 80 % eficaz contra Hc.

Ejemplo D

65 Nematodos filariales

Modelo Av: Jerbos, inyectados por vía subcutánea con larvas de *A. viteae* infecciosas, se trataron posteriormente con el artículo de prueba formulado en, por ejemplo, DMSO/PEG 2/1, por sonda oral a una dosis en un intervalo entre 1x3 mg/kg y hasta 5x32 mg/kg (una dosis por día durante 5 días consecutivos). En la necropsia 12 semanas después de la infección, la eficacia se expresa como un % de reducción del número de gusanos en comparación con el grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot.

El compuesto de los ejemplos 1.1, 1.4 y 1.11 fueron >80 % eficaz contra Av.

Ejemplo E

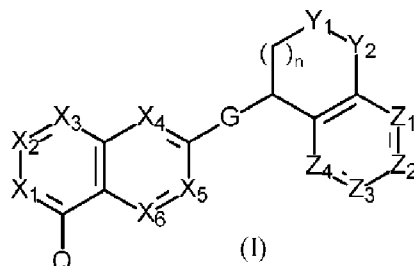
Modelo *Ls*

Ratones, inyectados por vía subcutánea con larvas de *L. sigmodontis* infecciosas, se trataron posteriormente con el artículo de prueba formulado en, por ejemplo, DMSO/PEG 2/1, por sonda oral a una dosis en un intervalo entre 1x3 mg/kg y hasta 5x32 mg/kg (una dosis por día durante 5 días consecutivos). En la necropsia 5 semanas después de la infección, la eficacia se calcula contando las larvas desarrolladas frente a los animales no tratados usando la fórmula de Abbot.

El compuesto del ejemplo 1.4 fue >80 % eficaz contra *Ls*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

n es 1;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₁;

X₂ se selecciona del grupo que consiste en CR₂;

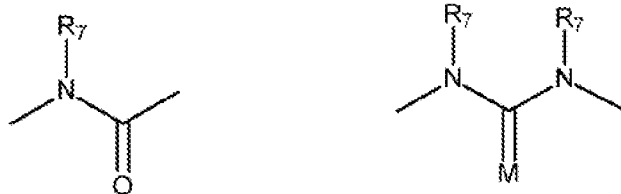
X₃ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₃;

X₄ se selecciona del grupo que consiste en CR₄;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₅;

X₆ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₆;

G es el grupo



Y₁ se selecciona del grupo que consiste en CR₈R₉ y O;

Y₂ se selecciona del grupo que consiste en CR₈R₉ y O;

en donde al menos uno de los grupos Y₁ o Y₂ es CR₈R₉;

Z₁ se selecciona del grupo que consiste en N, O, S y CR₁₁;

Z₂ se selecciona del grupo que consiste en nulo, N y CR₁₁;

Z₃ se selecciona del grupo que consiste en nulo, N y CR₁₁;

Z₄ se selecciona del grupo que consiste en N, O, S y CR₁₁;

en donde no más de 2 de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N y en donde solo uno de Z₁ y Z₄ es O o S, Z₂ es nulo solo cuando Z₁ es O o S, y Z₃ es nulo solo cuando Z₄ es O o S;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -N(alquil C₁-C₄)(alcoxi C₁-C₄) y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -SH, -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -B(OR₁₆)(OR₁₇) en donde R₁₆, cada

vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, R₁₇, cada vez que se toma, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, o R₁₆ y R₁₇ junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, -C(H)O, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;

R₈, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C₁-C₄;

R₉, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y alquilo C₁-C₄;

R₁₁, cada vez que se selecciona, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂; y

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -S(O)haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂haloalquilo C₁-C₄, en donde el anillo de 6 o 10 miembros está opcionalmente fusionado con un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S y N y en donde los carbonos del heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂ y cualquier N en el heterocicloalquilo está, si la valencia lo permite, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆;

M se selecciona del grupo que consiste en N-R₁₃, O y S;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ y -NH₂; o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X₁ es CR₁; X₂ es CR₂; X₃ es CR₃; X₄ es CR₄; X₅ es CR₅; y X₆ es CR₆; o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde X₁ es CR₁; X₂ es CR₂; X₃ es CR₃; X₄ es CR₄; X₅ es CR₅; y X₆ es N; o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X₁ es N; X₂ es CR₂; X₃ es CR₃; X₄ es CR₄; X₅ es CR₅; y X₆ es N; o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X₁ es CR₁; X₂ es CR₂; X₃ es CR₃; X₄ es CR₄; X₅ es CR₅; y X₆ es N; o una sal del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

Q es un anillo de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -S(O)haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂haloalquilo C₁-C₄; o una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

Q es anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -Salquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂alquilo C₁-C₄, -S(O)haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂haloalquilo C₁-C₄, en donde el anillo de 6 miembros está fusionado con un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de O, S y N y en donde los carbonos del heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂ y cualquier N en el heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆; o una sal del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y₁ es CR₈R₉ y Y₂ es O; o una sal del mismo;

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- 5 (4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(1R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]tetralin-1-carboxamida
(1S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]tetralin-1-carboxamida;
(4R)-N-[4-ciclopropil-8-(3,5-diclorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[4-ciclopropil-8-(3,5-diclorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
10 (4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-[metoxi(metil)amino]-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-[metoxi(metil)amino]-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(2,3-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4R)-N-[8-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(dimetilamino)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
15 (4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4R)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-3-quinolil]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
20 (4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[4-morfolino-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]cromano-4-carboxamida;
(4R)-N-[4-(3,5-diclorofenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]cromano-4-carboxamida;
25 (4R)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
(4S)-N-[8-(3,5-diclorofenil)-4-morfolino-1,5-naftiridin-3-il]cromano-4-carboxamida;
1-[(4S)-croman-4-il]-3-[8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-3-quinolil]urea;
(4R)-N-[5-(3,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-2-naftil]cromano-4-carboxamida; y
30 (4S)-N-[5-(3,5-diclorofenil)-1-(dimetilamino)-2-naftil]cromano-4-carboxamida; o una sal de cada uno de los compuestos mencionados anteriormente.

10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, y al menos un vehículo aceptable.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, para su uso como medicamento.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o control de endoparásitos.

13. El compuesto o la sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde los endoparásitos son gusanos del corazón.