

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 942**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2018** **PCT/EP2018/070552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019** **WO19025341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2018** **E 18745626 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 3634959**

54 Título: **Derivados de quinolina para tratar infecciones por helmintos**

30 Prioridad:

04.08.2017 EP 17185001

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

05.06.2025

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH GMBH (100.00%)
Alfred-Nobel-Str. 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GRIEBENOW, NILS;
ZHUANG, WEI;
KULKE, DANIEL;
BÖHM, CLAUDIA;
SCHWARZ, HANS-GEORG;
HÜBSCH, WALTER y
ILG, THOMAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 024 942 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 de quinolina para tratar infecciones por helmintos

5 La presente invención abarca nuevos derivados de quinolina de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento, métodos para preparar dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos para fabricar composiciones farmacéuticas para el control, tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, más particularmente de infecciones por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y seres humanos, formulaciones que contienen dichos compuestos y métodos para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, más particularmente de infecciones por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y seres humanos como agente único o junto con otros principios activos.

15 **Antecedentes**

La aparición de resistencias contra todos los antihelmínticos comerciales parece ser un problema creciente en el área de la medicina veterinaria. La utilización extensiva de antihelmínticos para controlar los nematodos dio como resultado una selección significativa de poblaciones de gusanos altamente resistentes. Por lo tanto, la propagación de la resistencia contra todas las clases de fármacos antihelmínticos amenaza el control eficaz de las lombrices en el ganado, cabras, ovejas y caballos. Además, la prevención exitosa de la enfermedad del gusano del corazón en perros, que actualmente se basa únicamente en la utilización de lactonas macrocíclicas, está en peligro ya que se ha descrito la pérdida de eficacia de múltiples lactonas macrocíclicas en algunas regiones de los Estados Unidos de América, especialmente en aquellas áreas donde el desafío de infección por gusanos del corazón es alto. Finalmente, estudios experimentales de infección con larvas de *Dirofilaria immitis* de casos sospechosos de pérdida de eficacia en el campo en el delta del Bajo Mississippi proporcionaron la confirmación *in vivo* de la existencia de resistencia a las lactonas macrocíclicas.

30 Aunque actualmente la resistencia de los helmintos humanos a los antihelmínticos parece ser rara, la propagación de la resistencia a los antihelmínticos en el campo veterinario, como se ha mencionado anteriormente, también debe considerarse en el tratamiento de la helmintosis humana. Los tratamientos persistentes con dosis insuficientes contra la filariosis pueden dar lugar a genotipos muy resistentes y ya se han descrito resistencias para ciertos antihelmínticos (por ejemplo, praziquantel, bencimidazol y niclosamida).

35 Por lo tanto, se necesitan con urgencia antihelmínticos que rompan la resistencia con nuevos modos de acción molecular.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que se puedan usar como antihelmínticos en el campo médico, especialmente veterinario, con una actividad antihelmíntica satisfactoria o mejorada frente a un amplio espectro de helmintos, particularmente a dosis relativamente bajas, para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos en animales y seres humanos, preferentemente sin ningún efecto tóxico adverso para el organismo tratado.

45 Se describen determinadas carboxamidas de quinolina en el documento JP2008-214323A como agentes adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la piel, como acné común, dermatitis o similares.

El documento WO2017103851 divulga quinolin-3-carboxamidas como inhibidores de H-PGDS, útiles para tratar la aterosclerosis, psoriasis, sinusitis y distrofia muscular de Duchenne.

50 El documento WO 2015/078800 se refiere al uso de derivados de fenalquil carboxamida para el control de nematodos y/u otros helmintos, particularmente en agricultura y en el campo de la salud animal, a formulaciones que contienen dichos compuestos, particularmente formulaciones agroquímicas, y a métodos para el control de nematodos y helmintos.

55 El documento WO 2013/064460 se refiere a derivados de piridilcarboxamida y derivados de piridilcarboxamida como nematicidas, a composiciones que contienen dichos compuestos y a métodos para el control de nematodos.

60 Sin embargo, el estado de la técnica no describe los nuevos derivados de quinolina de fórmula general (I) de la presente invención como se describe y se define en el presente documento.

Ahora se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

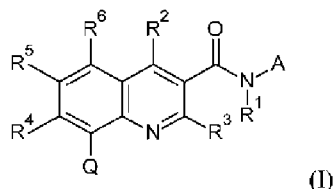
65 En particular, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención interactúan eficazmente con los canales de potasio dependientes del calcio Slo-1 de los nematodos. Esta interacción se caracteriza por lograr la parálisis/inhibición en particular de nematodos gastrointestinales, de nematodos de vida libre

y de filarias, para lo cual los datos se dan en la sección experimental biológica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como antihelmínticos para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, en particular infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos, incluyendo filarias.

5

Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I):

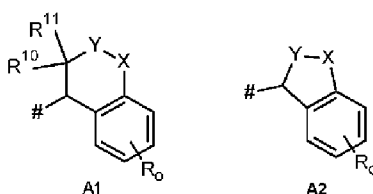


10

en la que:

A es A1 o A2,

15



o es 0, 1, 2, 3 o 4,

20

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

25

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸, o

30

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- y -SO₂-O-,

35

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₄, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, NH₂-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-NH-alquil C₁-C₄-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40

fenil-alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

45

50

heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-

ES 3 024 942 T3

alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂; -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;

10 alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

20 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30 fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

40 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

50 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,

55 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,

60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,

65 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

ES 3 024 942 T3

R ⁸	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C ₁ -C ₄ y alcoxi C ₁ -C ₄ ,
o R ⁷ y R ⁸	forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C ₃ -C ₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
5	
R ⁹	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C ₁ -C ₄ ,
10	
R ¹⁰	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C ₁ -C ₄ y alcoxi C ₁ -C ₄ ,
R ¹¹	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₄ y alcoxi C ₁ -C ₄ ,
o R ¹⁰ y R ¹¹	forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C ₃ -C ₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
15	
R ¹² y R ¹³	se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -NH(-C(O)-alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquil C ₁ -C ₄)(-C(O)-alquilo C ₁ -C ₄), alcoxi C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₄ -C(O)-; alquilo C ₁ -C ₄ , cicloalquilo C ₃ -C ₆ , fenil-alquilo C ₁ -C ₄ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C ₁ -C ₄ -C(O)-, -C(O)-NH ₂ , -C(O)-NH(alquilo C ₁ -C ₄), -C(O)-N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -NH-C(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -N(alquil C ₁ -C ₄)(-C(O)-alquilo C ₁ -C ₄), alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , haloalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -SO ₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , -S-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO ₂ -haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C ₁ -C ₄) ₂ P(=O)-; heterocicliil-alquilo C ₁ -C ₄ , en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C ₁ -C ₄ -C(O)-, -C(O)-NH ₂ , -C(O)-NH(alquilo C ₁ -C ₄), -C(O)-N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , hidroxi-alquilo C ₁ -C ₄ , haloalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -SO ₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , -S-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO ₂ -haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, benzo-cicloalquilo C ₅ -C ₆ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , haloalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -SO ₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , -S-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C ₁ -C ₄ -C(O)-, -C(O)-NH ₂ , -C(O)-NH(alquilo C ₁ -C ₄), -C(O)-N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , hidroxi-alquilo C ₁ -C ₄ , haloalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -SO ₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , -S-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO ₂ -haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
R ¹⁴	se selecciona del grupo que consiste en -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ ;
55	
60	alquilo C ₁ -C ₄ , cicloalquilo C ₃ -C ₆ , fenil-alquilo C ₁ -C ₄ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C ₁ -C ₄ -C(O)-, -C(O)-NH ₂ , -C(O)-NH(alquilo C ₁ -C ₄), -C(O)-N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , alquilo C ₁ -C ₄ , haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C ₁ -C ₄ , haloalcoxi C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁ -C ₄), -N(alquilo C ₁ -C ₄) ₂ , -S-alquilo C ₁ -C ₄ , -S(O)-alquilo C ₁ -C ₄ , -SO ₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , -S-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO ₂ -haloalquilo C ₁ -C ₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
65	heterocicliil-alquilo C ₁ -C ₄ , en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes

Q se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), -NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

15 fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

25 heterociclil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

50 en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Definiciones

55 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan por una selección a partir del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables.

60 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse reemplazando un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando estén presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes

de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, significa "1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2".

5 Como se usa en el presente documento, un sustituyente oxo representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre mediante un doble enlace.

La expresión "sustituyente del anillo" significa un sustituyente unido a un anillo aromático o no aromático que reemplaza un átomo de hidrógeno disponible en el anillo.

10 En caso de que un sustituyente compuesto esté compuesto de más de una parte, por ejemplo, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄), es posible que la posición de una parte determinada esté en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, es decir, la parte alcoxi C₁-C₄ se puede unir a cualquier átomo de carbono de la parte alquilo C₁-C₄ de dicho grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄). Un guion al principio o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto al resto de la molécula. Si un anillo, que comprende átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, está sustituido por un sustituyente, es posible que dicho sustituyente esté unido en cualquier posición adecuada de dicho anillo, ya sea unido a un átomo de carbono adecuado y/o a un heteroátomo adecuado.

20 Como se usa en el presente documento, la posición a través de la cual se conecta un sustituyente respectivo al resto de la molécula puede representarse en una estructura dibujada mediante un signo almohadilla (#) o una línea discontinua en dicho sustituyente.

La expresión "que comprende", cuando se usa en la memoria descriptiva, incluye "que consiste en".

25 Si en el presente texto se hace referencia a algún elemento como "como se menciona en el presente documento", significa que puede mencionarse en cualquier parte del presente texto.

Los términos mencionados en el presente texto tienen los siguientes significados:

30 La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

35 El término "alquilo C₁-C₆" significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₅"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo (*sec*-pentilo), 3-pentilo, isopentilo o neo-pentilo.

40 El término "hidroxialquilo C₁-C₄" significa grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" se ha definido anteriormente, y en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxil-2-metil-propilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 1-hidroxil-2-metil-propilo.

45 El término "-NH(alquilo C₁-C₄)" o "-N(alquilo C₁-C₄)₂" significa un grupo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *N,N*-dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino o *N,N*-dietilamino.

50 El término "-NH(alquil C₁-C₄-C(O)-)" o "-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-)" significa un grupo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" y "alcoxi C₁-C₄" son cada uno como se han definido anteriormente, por ejemplo, acilamino tal como acetilamino [CH₃-C(O)-NH-] y alquil C₁-C₄-carbonilamino tal como metilcarbonilamino [CH₃-O-C(O)-NH-], etilcarbonilamino [CH₃-CH₂-O-C(O)-NH-], propilcarbonilamino [CH₃-CH₂-CH₂-O-C(O)-NH-], i-propilcarbonilamino [CH₃-(CH₂-CH₃)-O-C(O)-NH-], butilcarbonilamino [CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-O-C(O)-NH-], o *terc*-butilcarbonilamino [(CH₃)₃C-O-C(O)-NH-].

60 El término "-S-alquilo C₁-C₄", "-S(O)-alquilo C₁-C₄" o "-SO₂-alquilo C₁-C₄" significa un grupo saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo o *terc*-butilsulfanilo, un grupo metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo o *terc*-butilsulfinilo, o un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo o *terc*-butilsulfonilo.

65 El término "haloalquilo C₁-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es

un átomo de flúor. Más particularmente, todos dichos átomos de halógeno son átomos de flúor ("fluoroalquilo C₁-C₄"). Dicho grupo haloalquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,3-difluoropropan-2-ilo.

- 5 El término "alcoxi C₁-C₄" significa un grupo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula (alquil C₁-C₄)-O-, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi o *terc*-butoxi, o un isómero de los mismos.

- 10 El término "haloalcoxi C₁-C₄" significa un grupo alcoxi C₁-C₄ monovalente saturado lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalcoxi C₁-C₄ es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o pentafluoroetoxi.

- 15 El término "alqueno C₂-C₆" significa un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene un doble enlace, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo alqueno C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etenilo (o "vinilo"), un prop-2-en-1-ilo (o "alilo"), prop-1-en-1-ilo, but-3-enilo, but-2-enilo, but-1-enilo, prop-1-en-2-ilo (o "isopropenilo"), 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, 1-metilprop-1-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo (*cis* o *trans*), 2-metil-but-1-enilo, 2-metil-but-2-enilo (o "isopentenilo"), 3-metil-but-1-enilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo (*cis* o *trans*), 3-hexenilo (*cis* o *trans*), 2-metil-1-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo (*cis* o *trans*), 4-metil-1-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo (*cis* o *trans*), 2-etil-1-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, etc. Particularmente, dicho grupo es alilo o prop-1-en-2-ilo ("isopropenilo").

- 25 El término "alquino C₂-C₆" significa un grupo hidrocarburo monovalente lineal que contiene un triple enlace, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo alquino C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (o "propargilo"), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metilprop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo (o "isopentinilo"), hex-1-inilo (o "butiletinilo"), hex-2-inilo, (o "propilmetiletinilo"), hex-3-inilo, (o "dietiletinilo"), 4-metil-2-pentinilo (o "isopropilmetiletinilo"), 4-metil-1-pentinilo (o "isobutiletinilo"), 3-metil-1-pentinilo (o "*sec*-butiletinilo") o 3,3-dimetil-1-butenilo (o "*terc*-butiletinilo"). Particularmente, dicho grupo alquino es prop-1-inilo, prop-2-inilo o 3-metil-but-1-inilo ("isopentinilo").

- 30 El término "cicloalquilo C₃-C₁₀" significa un anillo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo contiene 5, 6 o 7 átomos de carbono ("cicloalquilo C₅-C₇") y es, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 35 El término "cicloalqueno C₃-C₁₀" significa un anillo hidrocarburo monocíclico monovalente, que contiene un doble enlace, y que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalqueno C₃-C₁₀"). Dicho grupo cicloalqueno C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo o ciclodecenilo. Particularmente, dicho grupo cicloalqueno contiene 5, 6 o 7 átomos de carbono ("cicloalqueno C₅-C₇") y es, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

- 45 El término "halocicloalquilo C₃-C₆" significa un anillo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado, en el que el término "cicloalquilo C₃-C₆" es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor o de cloro. Dicho grupo halocicloalquilo C₃-C₆ es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico sustituido por uno o dos átomos de flúor o cloro, por ejemplo, un grupo 1-fluoro-ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, 1-clorociclopropilo, 2-clorociclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, 2,3-diclorociclopropilo, 2-fluoro-2-clorociclopropilo y 2-fluoro-3-clorociclopropilo.

- 50 El término "benzo-cicloalquilo C₅-C₆" significa un anillo hidrocarburo bicíclico monovalente, en donde un anillo monocíclico monovalente saturado que contiene 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₅-C₆") se hibrida con un anillo de fenilo. Dicho grupo benzo-cicloalquilo C₅-C₆ es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un grupo indano (es decir, 2,3-dihidro-1H-indeno) o tetralina (es decir, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

- 55 El término "espirocicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo bicíclico monovalente, saturado, en el que los dos anillos comparten un átomo de carbono anular común, y en donde dicho grupo hidrocarburo bicíclico contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, siendo posible que dicho grupo espirocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono excepto el átomo de carbono espiro. Dicho grupo espirocicloalquilo es, por ejemplo, espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, espiro[2.6]nonilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.6]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.6]undecilo o espiro[5.5]undecilo.

- 65 El término "heterocicloalquilo" significa un heterociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico, con 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos anulares en total (un grupo "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros"), particularmente 4, 5

o 6 átomos anulares (un grupo "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros"), que contiene uno o dos heteroátomos de anillo iguales o diferentes de la serie N, O y S, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono (heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C), o, si está presente, a través de un átomo de nitrógeno (heterociclo monocíclico o bicíclico unido a N).

5 Dicho grupo heterocicloalquilo, aunque no de forma limitativa, puede ser un anillo de 4 miembros, tal como azetidino, oxetanilo o tietanilo, por ejemplo; o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tianilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo o 1,2,4-triazolidinilo, por ejemplo; o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, dihidropiranilo (3,4-dihidro-2H-piranilo o 3,6-dihidro-2H-piranil) tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiridinilo (1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo o 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo), piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinano, por ejemplo; o un anillo de 7 miembros, tal como azepanilo, 1,4-diazepanilo o 1,4-oxazepanilo, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 7 miembros, tal como 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 8 miembros, tales como 5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol o 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 9 miembros, tal como octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina, 1,3-dihidro-isoindol, 2,3-dihidroindol o 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 10 miembros, tales como decahidroquinolina o 3,4-dihidroisoquinolina, por ejemplo.

20 El término "heteroespirocicloalquilo" significa un heterocíclico saturado bicíclico con 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos anulares en total, en el que los dos anillos comparten un átomo de carbono anular común, "heteroespirocicloalquilo" que contiene uno o dos heteroátomos anulares idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; siendo posible que dicho grupo heteroespirocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono (heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C), excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

25 Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxaazaespiro[2.5]octilo, azaespiro[4.5]decilo, oxazaespiro[5.5]undecilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, azaespiro[5.5]undecilo, o uno de los armazones homólogos adicionales tales como espiro[3.4]-, espiro[4.4]-, espiro[2.4]-, espiro[2.5]-, espiro[2.6]-, espiro[3.5]-, espiro[3.6]-, espiro[4.5]- y espiro[4.6]-.

35 El término "arilo de 6 o 10 miembros" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico monovalente que tiene 6 o 10 átomos de carbono anulares, por ejemplo, un grupo fenilo o naftilo.

40 El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 10 miembros"), particularmente, 5 o 6 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 6 miembros"), que contiene al menos un heteroátomo anular y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos anulares más de la serie: N, O y/o S, y que está unido a través de un átomo de carbono anular u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno anular (si lo permite la valencia).

45 Dicho grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, tal como, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

El término "heterociclilo" significa un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo y heteroarilo. Particularmente, la expresión "heterociclilo de 4 a 6 miembros" significa un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

50 En general, y a menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo o heteroarileno incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo: tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Por lo tanto, para algunos ejemplos ilustrativos no restrictivos, el término piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

55 El término "C₁-C₄", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₄", "haloalquilo C₁-C₄", "hidroxialquilo C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₄" o "haloalcoxi C₁-C₄" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 4, es decir, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

60 Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆" o "halocicloalquilo C₃-C₆", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

65 Además, como se usa en el presente documento, el término "C₅-C₇", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₅-C₇" o "cicloalquenilo C₅-C₇", significa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 5 a 7, es decir, 5, 6 o 7 átomos de carbono.

ES 3 024 942 T3

Cuando se da un intervalo de valores, dicho intervalo abarca cada valor y subintervalo dentro de dicho intervalo.

Por ejemplo:

- 5 "C₁-C₄" abarca C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃ y C₃-C₄;
"C₂-C₆" abarca C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;
"C₃-C₄" abarca C₃, C₄ y C₃-C₄;
- 10 "C₃-C₁₀" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀;
- 15 "C₃-C₈" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ y C₇-C₈;
"C₃-C₆" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;
- 20 "C₄-C₈" abarca C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ y C₇-C₈;
"C₄-C₇" abarca C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ y C₆-C₇;
"C₄-C₆" abarca C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;
- 25 "C₅-C₁₀" abarca C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀;
"C₅-C₇" abarca C₅, C₆, C₇, C₅-C₇, C₅-C₆ y C₆-C₇;
- 30 "C₆-C₁₀" abarca C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" significa un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable llevándose consigo los electrones de enlace. En particular, tal grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: haluro, en particular, fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-*terc*-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

40 Un sustituyente oxo en el contexto de la invención significa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono o un átomo de azufre a través de un doble enlace.

Es posible que los compuestos de fórmula general (I) existan como variantes isotópicas. Por lo tanto, la invención incluye una o más variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I), particularmente compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I).

La expresión "variante isotópica" de un compuesto o reactivo se define como un compuesto que presenta una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

50 La "variante isotópica del compuesto de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I) que presenta una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isótopo que es superior a su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos que se aplicarán en este contexto se describen en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Los ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I e ¹³¹I, respectivamente.

60 Con respecto al tratamiento y/o prevención de los trastornos especificados en el presente documento, las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio ("compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I)"). Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en las que uno o más isótopos radiactivos, tales como ³H o ¹⁴C, se incorporan, son útiles, por ejemplo, en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Pueden incorporarse isótopos emisores de positrones, tales como ¹⁸F o ¹¹C, en un compuesto de

65

fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de formación de imágenes *in vivo*. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de fórmula general (I) se pueden usar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

- 5 Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) generalmente se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la materia, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, preferentemente para un reactivo que contiene deuterio. Dependiendo de los sitios deseados de deuteración, en algunos casos, el deuterio de D_2O puede incorporarse directamente a los compuestos o en reactivos que sean útiles para sintetizar dichos compuestos.
- 10 El gas deuterio también es un reactivo útil para incorporar deuterio a las moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y acetilénicos es una ruta rápida para la incorporación de deuterio. Se pueden usar catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas deuterio para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en hidrocarburos que contienen grupos funcionales. Una diversidad de reactivos deuterados y componentes básicos sintéticos están disponibles comercialmente en empresas tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá;
- 15 Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE. UU.; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE. UU.

La expresión "compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I), en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente el 0,015 %. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I), la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es superior al 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % o al 80 %, preferentemente superior al 90 %, 95 %, 96 % o al 97 %, incluso más preferentemente superior al 98 % o 99 % en dicha una o más posiciones. Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

20

25

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tales como por ejemplo la acidez [C. L. Perrin, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], la basicidad [C. L. Perrin *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], la lipofilicidad [B. Testa *et al.*, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula y puede dar lugar a cambios en la proporción del compuesto original con respecto a los metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Tales cambios pueden dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Se han notificado tasas reducidas de metabolismo y conmutación metabólica, donde cambia la relación de metabolitos (A. E. Mutlib *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco original y a sus metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, la tolerabilidad y la eficacia de un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución por deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y potencia la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, Nevirapina: A. M. Sharma *et al.*, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib *et al.*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto principal de la deuteración es reducir la tasa de eliminación sistémica. Como resultado, la semivida biológica del compuesto aumenta. Los posibles beneficios clínicos incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos y niveles mínimos aumentados. Esto podría dar como resultado menores efectos secundarios y mayor eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto particular. ML-337 (C. J. Wenthur *et al.*, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y Odanacatib (K. Kassahun *et al.*, WO2012/112363) son ejemplos de este efecto deuterio. Se han notificado otros casos en los que las tasas reducidas de metabolismo dan como resultado un aumento en la exposición al fármaco sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider *et al.*, Arzneimittel-Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais *et al.*, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los medicamentos deuterados que muestran este efecto pueden tener requisitos de dosificación reducidos (por ejemplo, menor número de dosis o dosis más bajas para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

30

35

40

45

50

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos descritos anteriormente sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, se pueden seleccionar compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) que tienen un determinado patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. Particularmente, el átomo o los átomos de deuterio del compuesto o compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y/o están ubicados en aquellas posiciones del compuesto de fórmula general (I), que son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras tales como, por ejemplo, el citocromo P₄₅₀.

55

Cuando la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, se acepta que esta también indica un único compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

60

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

65

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Es posible que uno o más átomos de carbono asimétricos estén presentes en la configuración (R) o (S), lo que puede dar como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, es posible que también esté presente asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención estereoisómeros e isómeros separados puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas o diastereoisómeras de los compuestos de la presente invención. La purificación y separación de tales materiales se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Estos isómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y separación de tales materiales se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante la resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisómeras usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. A continuación se liberan las bases o ácidos ópticamente activos a partir de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC que usan una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Se encuentran disponibles comercialmente columnas de HPLC adecuadas que usan una fase quiral, tales como las fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchas otras, todas ellas seleccionables de forma rutinaria. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención también pueden obtenerse mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Para distinguir diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros (R) o (S), en cualquier relación. El aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se logra mediante cualquier método adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, es posible que los compuestos de la presente invención existan como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un patrón de sustitución que dé como resultado un resto α -CH en la quinolina que tiene una acidez C-H aumentada puede existir como un tautómero, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros.

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos estos N-óxidos posibles.

La presente invención también abarca formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales y/o coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato o como solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. Es posible que la cantidad de disolventes polares, en particular agua, existan en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo, un hidrato, son posibles hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, por ejemplo, como base libre,

o como ácido libre, o como zwitterión, o existan en forma de sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, que se use habitualmente en farmacia, o que se use, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

10 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es lo suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, ácido fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinadisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, 20 algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o tiocianico, por ejemplo.

25 Además, otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o de cinc, o una sal de amonio derivada de amoniaco o de un primario orgánico, amina secundaria o terciaria que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ion amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

35 Los expertos en la materia reconocerán además que es posible preparar sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de varios métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con la base apropiada mediante una diversidad de métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales sencillas o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

45 En el presente texto, en particular en la Sección experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, tal como se obtiene mediante el respectivo proceso de preparación y/o purificación, se desconoce en la mayoría de los casos.

50 A menos que se especifique lo contrario, los sufijos a nombres químicos o fórmulas estructurales relacionadas con sales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", por ejemplo, significan una forma de sal, cuya estequiometría no se especifica en forma de sal.

55 Esto se aplica de manera análoga a los casos en los que se hayan obtenido intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, por los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

60 Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas o polimorfos posibles, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfo individual o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

65 Además, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa en este caso compuestos que pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En una alternativa de la primera realización del primer aspecto anteriormente, la presente invención abarca

compuestos de fórmula general (I), como se ha definido en la primera realización anteriormente, en la que:

Q se selecciona del grupo que consiste en

5 hidrógeno;

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₂-C₆,

10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂,
15 -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

20 fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

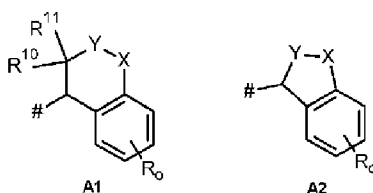
30 heterocicliil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

50 y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la primera realización anteriormente.

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

55 A es A1 o A2,



o es 0, 1, 2, 3 o 4,

60 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸, o

10 X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- y -SO₂-O-,

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, NH₂-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-NH-alquil C₁-C₄-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

20 fenil-alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30 heterocicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

35 R² se selecciona del grupo que consiste en

40 hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,

-NR¹²R¹³;

45 -OR¹⁴;

-SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;

50 alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

55 heterocicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

65 fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente

- 5 del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 10 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 20 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 30 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 35 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄,
- 40 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 45 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄;
- 50 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;
- 55 heterocicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicililo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 60
- 65

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

5

heterociclicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

10

15

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

20

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y

25

30

Q se selecciona del grupo que consiste en

35

-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), -NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂,

40

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

45

50

fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

55

60

heterociclicil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

65

C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 10 consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

15 en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH,

20 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una alternativa de la segunda realización del primer aspecto anteriormente,

Q se selecciona del grupo que consiste en

25 alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆,

30 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40 fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

45 heterocicli-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y

55 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

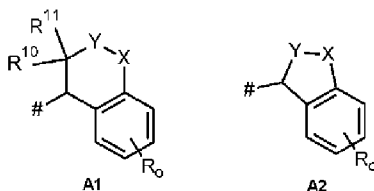
65 y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la segunda realización anteriormente.

ES 3 024 942 T3

De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es A1 o A2,

5



o es 0, 1 o 2,

10 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,

15

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

20

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,

-NR¹²R¹³;

25

-OR¹⁴;

-SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;

30

alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

35

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxí-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

40

45

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

50

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

55

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

60

ES 3 024 942 T3

- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 5 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 10 R¹¹ es hidrógeno,
- R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 15 hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄;
- alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;
- 20
- 25 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 30
- 35 fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 40 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 45 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en
- alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆; y
- 50
- 55 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en
- 60 alquilo C₁-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 65 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

5

Q se selecciona del grupo que consiste en

-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), -NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂,

10

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆,

15

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

20

25

fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30

35

heterociclil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

40

45

un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

50

55

en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

60 En una alternativa de la tercera realización del primer aspecto anteriormente,

Q se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆,

65

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

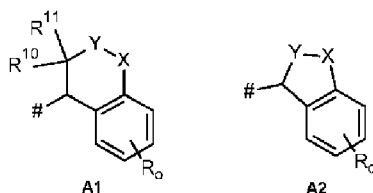
heterociclil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y

un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la tercera realización anteriormente.

De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es A1 o A2,



o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵; -S(O)R¹⁵; -SO₂R¹⁵; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄ o cicloalqueno C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y -C(O)-NH₂; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a

- 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 5 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- 20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
R¹¹ es hidrógeno,
R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
- 25 consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-; heterocicli-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicli se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄; fenilo y benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 30 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆; y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 35 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y heteroarilo de 6 miembros,
- 40 Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), -NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 50 fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno
- 55 60 65

5 y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

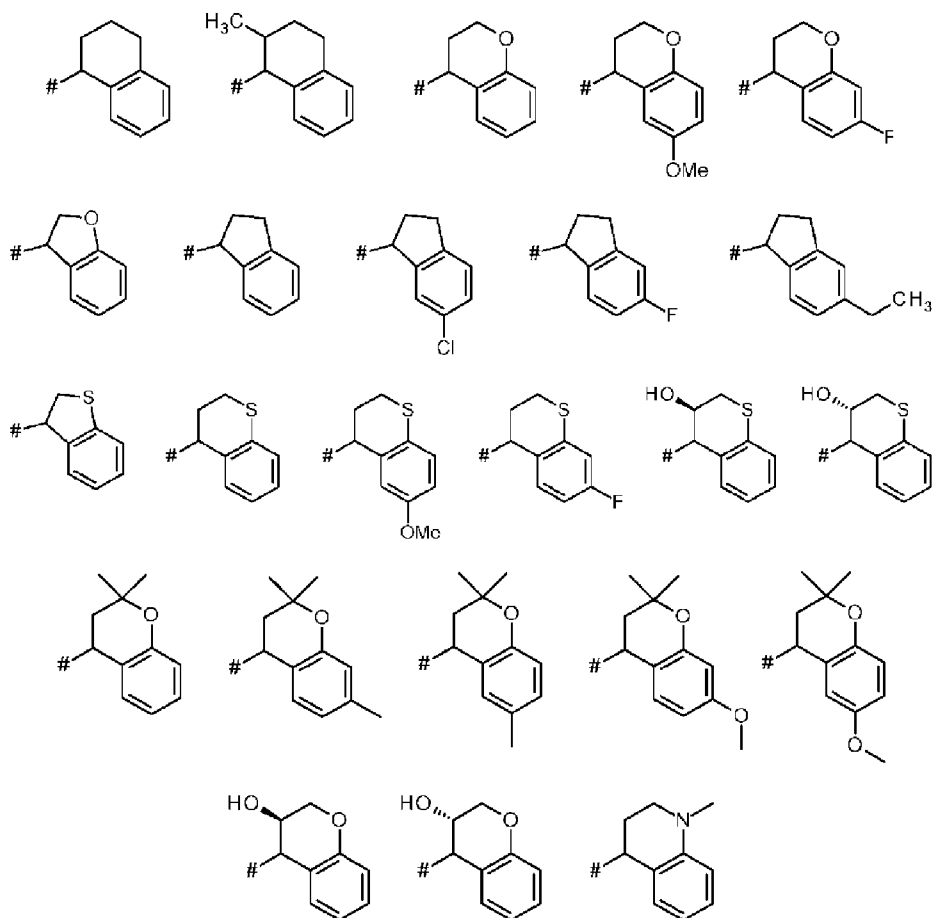
En una alternativa de la cuarta realización del primer aspecto anteriormente,

25 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros;

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la segunda realización anteriormente.

65 De acuerdo con una quinta realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



5

10

R¹ es hidrógeno o metilo,

15 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, -NR¹²R¹³-, -OR¹⁴-, -SR¹⁵-, -S(O)R¹⁵-, -SO₂R¹⁵-, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, propenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, etoxi-C(O)- y -C(O)-NH₂; y

20 R³ un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxo-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, -OH, oxo, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂, pirrolidina, es hidrógeno, cloro, -OH, metilo o metoxi,

30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

35

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

40 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂,

-C(O)-NMe₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, NMe₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-;

heterociclil-metilo, heterociclil-etilo, en donde el sustituyente de heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y piridina,

Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(CH₃), -NH-ciclohexilo, CH₃-C(O)-NH-, (CH₃)₃C-O-C(O)-NH-, -N(CH₃)₂, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y metilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

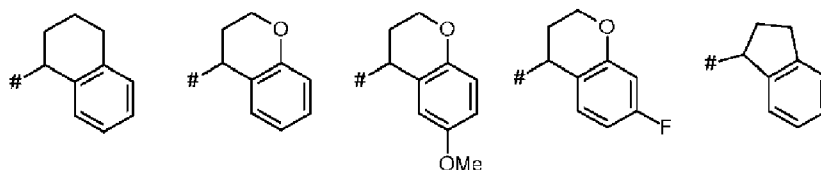
En una alternativa de la quinta realización del primer aspecto anteriormente,

Q se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y metilo;

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la quinta realización anteriormente.

De acuerdo con una sexta realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, -NR¹²R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

- sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, etoxi-C(O)- y -C(O)-NH₂; y
- 5 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperazina, 1,2-oxazolidina, dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, oxo, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂, pirrolidina,
- 10 R³ es hidrógeno,
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- 15 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH-C(O)-metilo, metoxi; metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NMe₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂-NMe₂ y (EtO)₂P(=O); -etil-heterociclilo, -etil-heterociclilo, en donde el sustituyente de heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, morfolina, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol;
- 20 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,
- 30 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y piridina,
- Q se selecciona del grupo que consiste en -NH-ciclohexilo, CH₃-C(O)-NH-, (CH₃)₃C-O-C(O)-NH-, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 40 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;
- 45 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

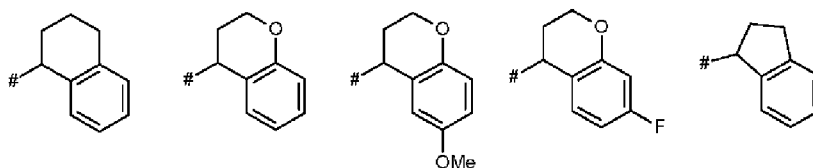
En una alternativa de la sexta realización del primer aspecto anteriormente,

- 50 Q se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 55 un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;
- 60

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la sexta realización anteriormente.

- 65 De acuerdo con una séptima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



5 R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo, (2-acetamidoetil)amino, (2-amino-2-oxoetil)amino, (2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino, (2-hidroxi-etil)(metil)amino, (2-hidroxi-etil)amino, (2-hidroxi-etil)oxi, (2-metoxi-2-oxoetil)amino, (2-metoxi-etil)(metil)amino, (2-metoxi-etil)amino, (2-metoxi-etil)oxi, (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (2R)-2-carboxilatopirrolidin-1-ilo, (2R)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, (2*rac*)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, (2S)-2-carboxipirrolidin-1-ilo, (2S)-2-metilmorfolin-4-ilo, (3,3,3-trifluoropropil)amino, (3-amino-3-oxopropil)(metil)amino, (3-amino-3-oxopropil)amino, (3-metoxi-3-metilbutil)oxi, (3-metoxibencil)oxi, (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (3R)-3-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (3R)-3-aminopirrolidin-1-ilo, (3R)-3-carboxipirrolidin-1-ilo, (3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3*rac*,4*rac*)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-ilo, (3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, (3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, (carboxilatometil)amino, (carboximetil)(metil)amino, (ciclopropilmetil)(metil)amino, (rac)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, [(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclopropil]amino, [(2R)-1-hidroxi-butan-2-il]amino, [(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]amino, [2-(dimetilamino)etil]amino, [2-(pirrolidin-1-il)etil]amino, [3-(dimetilamino)-3-oxopropil]amino, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, 2-acetilhidrazino, 2-amino-2-oxoetilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxi-azetidín-1-ilo, 3-metilazetidín-1-ilo, 4-oxoimidazolidín-1-ilo, bis(2-metoxi-etil)amino, cloro, cianometilo, ciclobutil(metil)amino, ciclopropilo, ciclopropil(etil)amino, ciclopropil(metil)amino, ciclopropilamino, etil(2-metoxi-etil)amino, etiloxi, etilsulfanilo, etilsulfínilo, etilsulfonilo, isobutil(metil)amino, isopropiloxi, metoxi(metil)amino, metoxiamino, metil(1-feniletil)amino, metil(2,2,2-trifluoroetil)amino, metil(oxetan-3-il)amino, metil(fenil)amino, metil[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino, metil[2-(morfolin-4-il)etil]amino, metiloxi, metilsulfanilo, morfolin-4-ilamino, nitrilometilo, prop-1-en-2-ilo, propilo, propilamino, tetrahidro-2H-piran-4-ilamino, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo,

R³ es hidrógeno,

35 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

40 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *terc*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

50 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

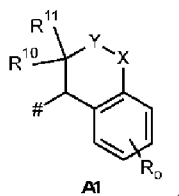
En una alternativa de la séptima realización del primer aspecto anteriormente,

Q se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;

60 y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la séptima realización anteriormente.

De acuerdo con una octava realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

5 A es A1



o es 0 o 1,

10 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

15 Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

20 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;

R³ es hidrógeno,

25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

30 Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *terc*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

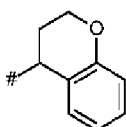
40 En una alternativa de la octava realización del primer aspecto anteriormente,

45 Q se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la octava realización anteriormente.

50 De acuerdo con una novena realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es



55

- R¹ es hidrógeno o metilo,
- 5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;
- R³ es hidrógeno,
- 10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- 15 Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *terc*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo;

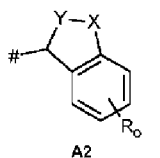
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

- 25 En una alternativa de la novena realización del primer aspecto anteriormente,
- Q se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo;

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la novena realización anteriormente.

- 35 De acuerdo con una alternativa adicional de la novena realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es A2



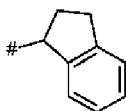
- 40 o es 0 o 1,
- 45 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
- Y es CR⁷R⁸,
- 50 R¹ es hidrógeno o metilo,
- R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;
- 55 R³ es hidrógeno,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

Q se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiormofolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

5 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una alternativa adicional de la novena realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

10 A es



15 R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;

20 R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

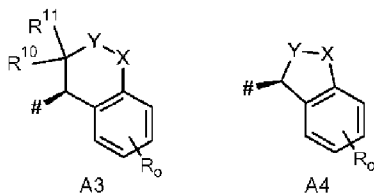
25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

Q se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiormofolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

30 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una décima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

35 A es A3 o A4



o es 0 o 1,

40 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

45 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NR¹²R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵,

alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄ o cicloalqueno C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y -C(O)-NH₂; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi-alquil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

55 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos

de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 En una alternativa de la décima realización del primer aspecto anteriormente,

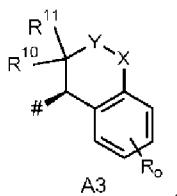
Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la décima realización anteriormente.

55 De acuerdo con una undécima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es A3



60

ES 3 024 942 T3

- o es 0 o 1,
- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 5 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
- Y es CR⁷R⁸,
- 10 R¹ es hidrógeno o metilo,
- R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;
- 15 R³ es hidrógeno,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 20 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *tert*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo;
- 30

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una alternativa de la undécima realización del primer aspecto anteriormente,

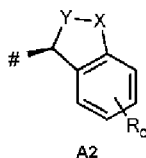
- 35 Q se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 40

y los sustituyentes adicionales tienen el significado que se ha definido para la undécima realización anteriormente.

De acuerdo con una alternativa adicional de la undécima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

45

- A es A2



- 50 o es 0 o 1,
- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 55 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
- Y es CR⁷R⁸,
- R¹ es hidrógeno o metilo,
- 60 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

5

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

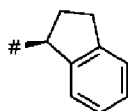
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

10 Q se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiormofolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 De acuerdo con una alternativa adicional de la undécima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A es



20

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;

25

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

30

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

35 Q se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiormofolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

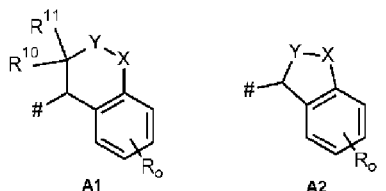
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

40 Realizaciones adicionales del primer aspecto de la presente invención:

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), *anteriormente*, en la que:

A es A1 o A2, preferentemente A1,

45



o es 0, 1 o 2,

50 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,

55

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

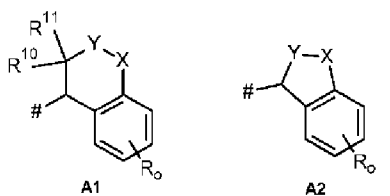
5 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y

R¹¹ es hidrógeno,

10 en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH,
y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I),
anteriormente, en la que:

A es A1 o A2, preferentemente A1,



20

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄, y

R¹¹ es hidrógeno,

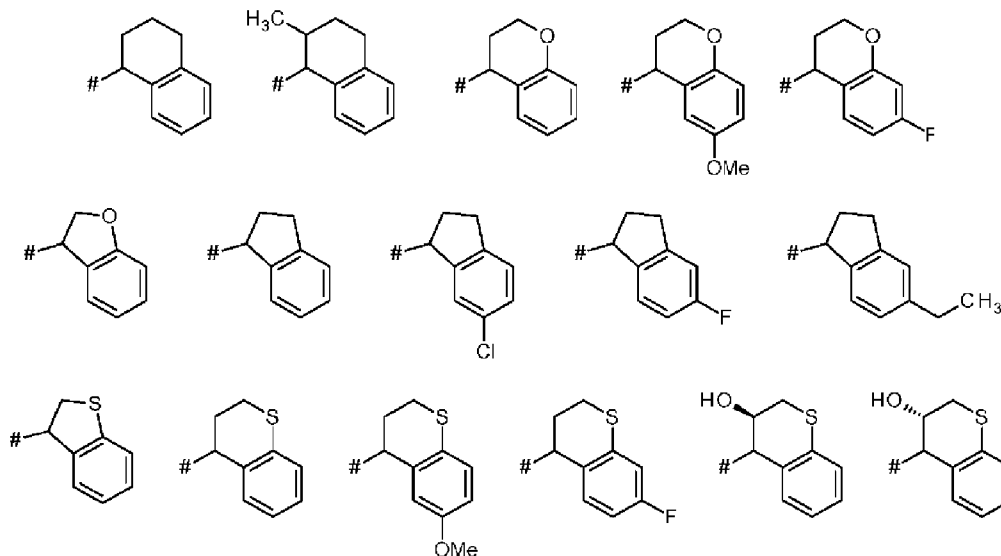
30

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

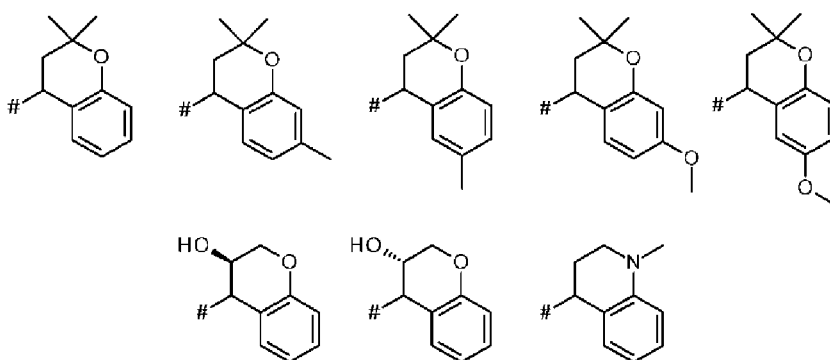
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I),
anteriormente, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



45

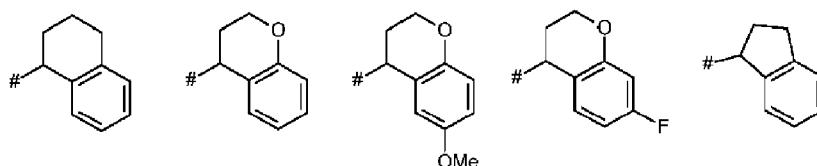


5 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

10 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



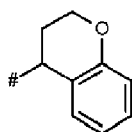
15

20 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

A es



30

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

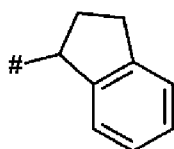
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

A es

40



y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

10 R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,

15 -NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;

20 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

30 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄),

35 -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

40 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄;

45 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;

50 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

60 fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

65 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10

miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆; y
10 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
20 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I),
35 *anteriormente*, en la que:

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;
40 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄ o cicloalqueno C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y -C(O)-NH₂; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

50 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;
55 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄; fenilo y benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
60 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

65

heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆; y
10 heterocicloalquilo 4 a 10 miembros,

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y
15 un heteroarilo de 6 miembros,

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

20 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

25 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, -NR¹²R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵,
30 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, propenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, etoxi-C(O)- y -C(O)-NH₂; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano -OH, oxo, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂ y pirrolidina,

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NMe₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, NMe₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

60 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y piridina,

65 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; preferentemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

10 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R³ es hidrógeno, cloro, -OH, metilo o metoxi; preferentemente hidrógeno, cloro o metilo;

20 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

30 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

40 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

45 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

50 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

55 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

60 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

65 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

5 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

10 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

20 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

25 Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄-, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicli-alquil C₁-C₄-, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

65 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

5 Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆,
 10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

45 y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

50 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), -NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆,
 55 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo

C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(CH₃), -NH-ciclohexilo, CH₃-C(O)-NH-, (CH₃)₃C-O-C(O)-NH-, -N(CH₃)₂, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

Q se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que:

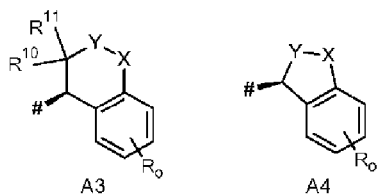
Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(CH₃), -NH-ciclohexilo, CH₃-C(O)-NH-, (CH₃)₃C-O-C(O)-NH-, -N(CH₃)₂ o un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a N seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;

y en donde los sustituyentes restantes tienen el significado que se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriormente,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que

5 A es A3 o A4



10 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que A es A3, anteriormente, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

15 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), anteriormente, en la que A es A4, anteriormente, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

20 En una realización particular del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriormente, en donde, en la definición del sustituyente R², se excluye el significado de hidrógeno.

25 En una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención abarca combinaciones de dos o más de las realizaciones mencionadas anteriormente bajo el epígrafe "realizaciones adicionales del primer aspecto de la presente invención".

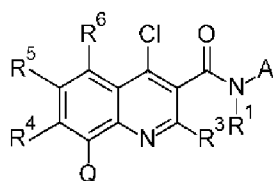
La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*.

30 La presente invención abarca los compuestos de fórmula general (I) que se divulgan en la Sección de Ejemplos de este texto, *más adelante*.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 como se muestra en la Sección experimental de la presente invención (Procedimientos generales). Los esquemas y procedimientos descritos ilustran rutas sintéticas para los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Resulta evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones como se ilustra en los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 se puede modificar de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de transformaciones ilustrado en estos esquemas no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se puede lograr antes y/o después de las transformaciones 40 ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective 45 Groups in Organic Synthesis, 3.^a edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

En lo sucesivo, se describen varias rutas para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5.

50 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N**:



1N,

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

5

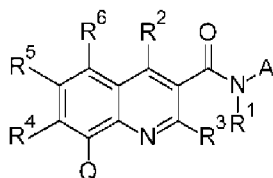
reaccione con un compuesto de fórmula general **1F**:



10

en la que R² es NR¹²R¹³, OR¹⁴ o SR¹⁵, cada uno como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

dando así un compuesto de fórmula general (I):



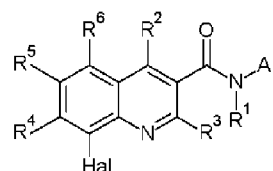
(I),

15

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

20

De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1T**:



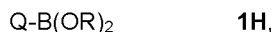
1T,

25

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, y en la que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,

reaccione con un compuesto de fórmula general **1H**:

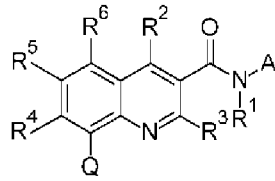
30



en la que Q es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato,

35

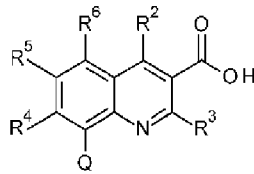
dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

- 5 De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1W**:



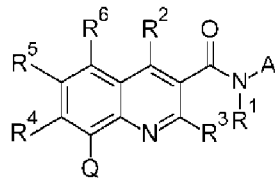
1W,

en la que Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, reaccione con un compuesto de fórmula general **1M**:



1M,

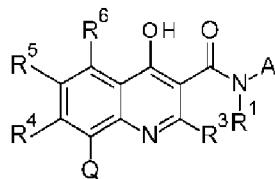
en la que R¹ y A son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

- 25 De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1X**:



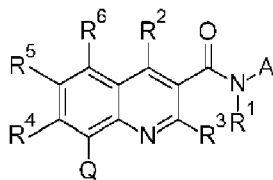
1X,

en la que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, reaccione con un compuesto de fórmula general **1Y**:



en la que R^2 es OR^{14} como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

5 dando así un compuesto de fórmula general (I):

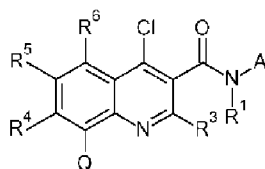


(I),

10 en la que A, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Q son como se han definido anteriormente y R^2 es OR^{14} como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N**:

15



1N,

20 en la que Q, A, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

20

reaccione con un compuesto de fórmula general **2A**:

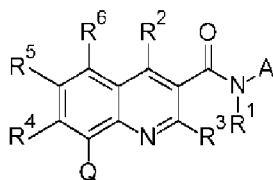


25

en la que R^2 es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_4 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, Met es magnesio o cinc y X es cloro, bromo o yodo,

30 dando así un compuesto de fórmula general (I):

30



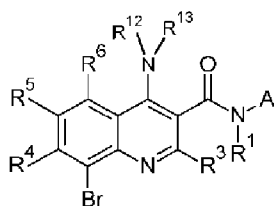
(I),

35 en la que A, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Q son como se han definido anteriormente y R^2 es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_4 , cicloalqueno C_3-C_6 , alquino C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

35

De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1J**:

40



1J

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

5 reaccione con un compuesto de fórmula general 1XY:

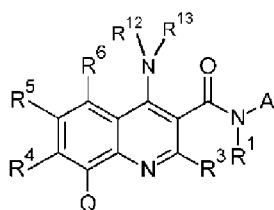


en la que

10

Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquil C₁-C₄)₂ como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I), en donde R² es NR¹²R¹³ como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo sucesivo en el presente documento indicada como fórmula (I-ZZ):

15



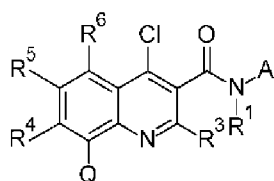
(I-ZZ)

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se han definido anteriormente y Q es -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂ como se ha definido anteriormente.

20

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1N:

25



1N,

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

30

reaccione con un compuesto de fórmula general 1F:

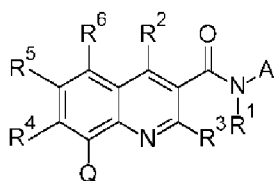


35

en la que R² es NR¹²R¹³, OR¹⁴ o SR¹⁵, cada uno como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

dando así un compuesto de fórmula general (I):

40

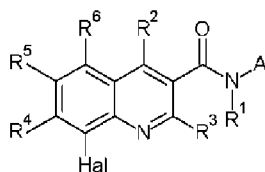


(I),

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente,

5 convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

10 De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1T**:



1T,

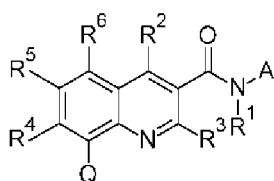
15 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, y en la que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,

reaccione con un compuesto de fórmula general **1H**:



20 en la que Q es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato,

25 dando así un compuesto de fórmula general (I):

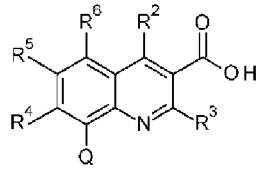


(I),

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente,

30 convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

35 De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1W**:



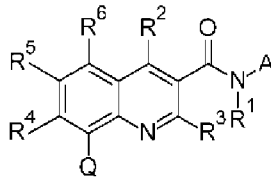
1W,

5 en la que Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,
reaccione con un compuesto de fórmula general 1M:



1M,

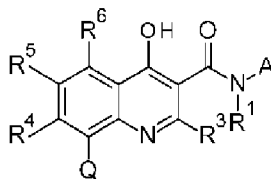
10 en la que R¹ y A son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,
dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

15 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente,
convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

20 De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1X:



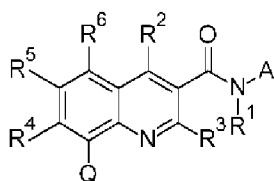
1X,

25 en la que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,
reaccione con un compuesto de fórmula general 1Y:



1Y,

30 en la que R² es OR¹⁴ como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,
dando así un compuesto de fórmula general (I):

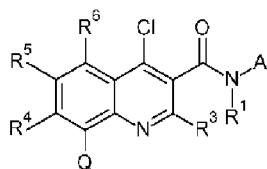


(I),

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente y R² es OR¹⁴ como se ha definido anteriormente,

5 convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N**:



1N,

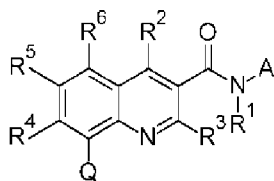
15 en la que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

reaccione con un compuesto de fórmula general **2A**:



20 en la que R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, Met es magnesio o cinc y X es cloro, bromo o yodo,

25 dando así un compuesto de fórmula general (I):

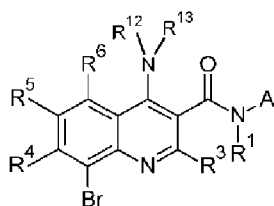


(I),

30 en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente y R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente,

convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1J**:

**IJ**

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

5

reaccione con un compuesto de fórmula general **1XY**:

Q-H

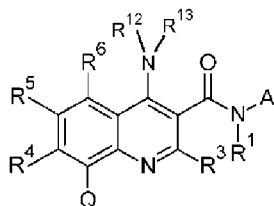
1XY,

10

en la que

Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquil C₁-C₄)₂ como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I), en donde R² es NR¹²R¹³ como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo sucesivo en el presente documento indicada como fórmula (I-ZZ):

15

**(I-ZZ)**

20

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se han definido anteriormente y Q es -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂ como se ha definido anteriormente,

25

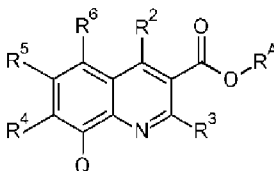
convirtiendo a continuación, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

La presente invención abarca métodos para preparar compuestos de la presente invención de fórmula general (I), comprendiendo dichos métodos las etapas descritas en la Sección experimental del presente documento.

30

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención abarca compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*.

Particularmente, las invenciones abarcan los compuestos intermedios de fórmula general (II):

**(II),**

35

en la que

40

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo y morfolin-4-ilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

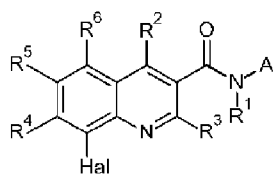
Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *tert*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo,

y

R^A es H o alquilo C₁-C₄,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Particularmente, las invenciones también abarcan los compuestos intermedios de fórmula general (III):

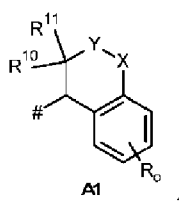


(III),

en la que

de acuerdo con la alternativa (I)

A es A1



o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo y etilo,

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

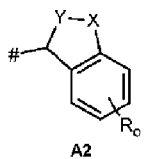
R⁹ es alquilo C₁-C₄,

Hal es halógeno,

y un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos;

o de acuerdo con la alternativa (II)

A es A2



5

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo, isopropilo y etilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

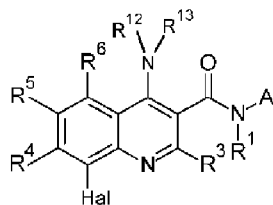
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

Hal es halógeno,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

25 Particularmente, las invenciones también abarcan los compuestos intermedios de fórmula general (IV):

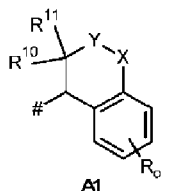


en la que

30

de acuerdo con la alternativa (I)

A es A1



35

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

40

X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
es CR⁷R⁸,

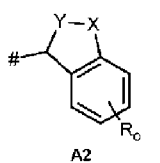
R¹ es hidrógeno o metilo,

45

R¹ es hidrógeno o metilo,

- R³ es hidrógeno,
- 5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- 10 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 15 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
- R¹¹ es hidrógeno,
- 20 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicilil-metilo, heterocicilil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tetano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;
- 25
- 30
- 35 Hal es halógeno,
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos; o de acuerdo con la alternativa (II)

40 A es A2



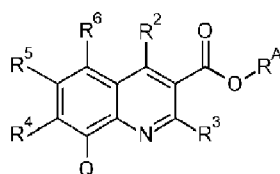
- 45 o es 0 o 1,
- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
- 50 es CR⁷R⁸,
- R¹ es hidrógeno o metilo,
- 55 R³ es hidrógeno,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

ES 3 024 942 T3

- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 5 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
- 10 R¹¹ es hidrógeno,
- R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;
- 25 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención abarca el uso de dichos compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

- 30 Particularmente, las invenciones abarcan el uso de compuestos intermedios de fórmula general (II):

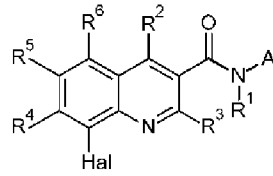


en la que

- 35 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo y morfolin-4-ilo;
- 40 R³ es hidrógeno,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *tert*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo,
- 50 y
- 55 R^A es H o alquilo C₁-C₄,

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Particularmente, las invenciones también abarcan el uso de compuestos intermedios de fórmula general (III):

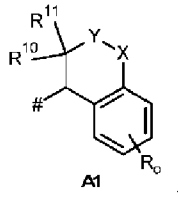


(III),

en la que

de acuerdo con la alternativa (I)

A es A1



15

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

20

X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

25

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo y etilo,

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

30

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

35

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

40

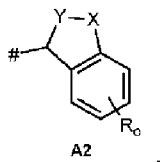
Hal es halógeno,

y un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos;

45

o de acuerdo con la alternativa (II)

A es A2



50

ES 3 024 942 T3

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo,
isopropilo y etilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

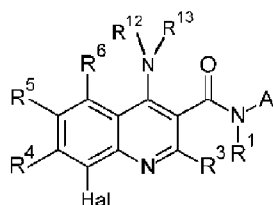
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄, Hal es halógeno,

para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Particularmente, las invenciones también abarcan el uso de compuestos intermedios de fórmula general (IV):

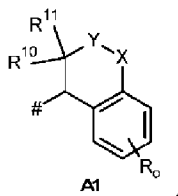


(IV),

en la que

de acuerdo con la alternativa (I)

A es A1



o es 0 o 1,

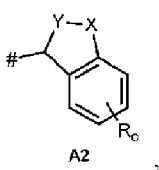
R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

ES 3 024 942 T3

- R¹ es hidrógeno o metilo,
- R³ es hidrógeno,
- 5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 10 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 15 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
- 20 R¹¹ es hidrógeno,
- R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi; metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;
- 25
- 30
- 35 Hal es halógeno,
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos;
- o de acuerdo con la alternativa (II)
- 40 A es A2
- 

A2
- 45 o es 0 o 1,
- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 50 X Y se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, es CR⁷R⁸,
- R¹ es hidrógeno o metilo,
- 55 R³ es hidrógeno,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
- 60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 5 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
- 10 R¹¹ es hidrógeno,
- R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;
- 25 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

La presente invención abarca los compuestos intermedios que se divulgan en la Sección de ejemplos de este texto, *más adelante*.

- 30 Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, por cualquier método conocido por el experto en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier método conocido por el experto en la materia.
- 35 Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención demuestran un valioso espectro de acción farmacológica, que no se podía haber previsto. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención interactúan eficazmente con Slo-1 y, por lo tanto, es posible que dichos compuestos se usen para el tratamiento o la prevención de enfermedades, preferentemente infecciones helmínticas, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos en seres humanos y animales.
- 40

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para controlar, tratar y/o prevenir infecciones por helmintos, en particular infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno.

45

En un aspecto alternativo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método que comprende administrar a las aves, en concreto, pájaros de jaula o, en particular, aves de corral, que lo necesiten, una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno.

50

Específicamente en el campo de la medicina veterinaria, los compuestos de la presente invención son adecuados, con toxicidad favorable en animales de sangre caliente, para controlar parásitos, en particular helmintos, que se producen en la cría de animales y la cría de animales para ganado, de cría, zoológico, laboratorio, experimentación y domésticos. Son activos contra todas o etapas específicas del desarrollo de los parásitos, en particular de los helmintos.

55

La ganadería agrícola incluye, por ejemplo, mamíferos, tales como, ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, renos, gamos y, en particular, ganado bovino y cerdos; o aves de corral, tales como pavos, patos, gansos y, en particular, pollos; o pescado o crustáceos, por ejemplo, en acuicultura.

60

Los animales domésticos incluyen, por ejemplo, mamíferos, tales como hámsteres, cobayas, ratas, ratones, chinchillas, hurones o en particular perros, gatos; pájaros de jaula; reptiles; anfibios o peces de acuario.

65

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para tratar infecciones por helmintos, particularmente

infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

5 Estos trastornos se han caracterizado bien en animales y se pueden tratar administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

10 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente texto, se usa convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, tal como una infección por nematodos. En particular, y particularmente en el ámbito de la sanidad animal o veterinaria, el término "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico, metafiláctico o terapéutico

Los helmintos patógenos para seres humanos o animales incluyen, por ejemplo, acantocéfalos, nematodos, pentastómidos y platelmintos (por ejemplo, monogéneos, cestodos y trematodos).

15 Los helmintos de ejemplo incluyen, sin ninguna limitación:

Monogéneos: por ejemplo: *Dactylogyrus* spp., *Gyrodactylus* spp., *Microbothrium* spp., *Polystoma* spp., *Troglocephalus* spp.

20 Cestodos: del orden de los *Pseudophyllidea*, por ejemplo: *Bothridium* spp., *Diphyllobothrium* spp., *Diplogonoporus* spp., *Ichthyobothrium* spp., *Ligula* spp., *Schistocephalus* spp., *Spirometra* spp.

25 del orden de los *Cyclophyllida*, por ejemplo: *Andryra* spp., *Anoplocephala* spp., *Avitellina* spp., *Bertiella* spp., *Cittotaenia* spp., *Davainea* spp., *Diorchis* spp., *Diplopylidium* spp., *Dipylidium* spp.,

Echinococcus spp., *Echinocotyle* spp., *Echinolepis* spp., *Hydatigera* spp., *Hymenolepis* spp., *Joyeuxiella* spp., *Mesocestoides* spp., *Moniezia* spp., *Paranoplocephala* spp., *Raillietina* spp., *Stilesia* spp., *Taenia* spp., *Thysaniezia* spp., *Thysanosoma* spp.

30 Trematodos: de la clase de los *Digenea*, por ejemplo: *Austrobilharzia* spp., *Brachylaima* spp., *Calicophoron* spp., *Catatropis* spp., *Clonorchis* spp., *Collyriclum* spp., *Cotylophoron* spp., *Cyclocoelum* spp., *Dicrocoelium* spp., *Diplostomum* spp., *Echinochasmus* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinostoma* spp., *Eurytrema* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Gigantocotyle* spp., *Heterophyes* spp., *Hypoderaeum* spp., *Leucochloridium* spp., *Metagonimus* spp., *Metorchis* spp.,
35 *Nanophyetus* spp., *Notocotylus* spp., *Opisthorchis* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Paragonimus* spp., *Paramphistomum* spp., *Plagiorchis* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Prosthogonimus* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Troglostrongylus* spp., *Typhlocoelum* spp.

40 Nematodos: del orden de los *Trichinellida*, por ejemplo: *Capillaria* spp., *Eucoleus* spp., *Paracapillaria* spp., *Trichinella* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichuris* spp.

del orden de los *Tylenchida*, por ejemplo: *Micronema* spp., *Parastrongyloides* spp., *Strongyloides* spp.

45 del orden de los *Rhabditina*, por ejemplo: *Aelurostrongylus* spp., *Amidostomum* spp., *Ancylostoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Bronchonema* spp., *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Cooperia* spp., *Cooperioides* spp., *Crenosoma* spp., *Cyathostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cyclodontostomum* spp., *Cylicocycylus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Cystocaulus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Globocephalus* spp., *Graphidium* spp., *Gyalocephalus* spp., *Haemonchus* spp., *Heligmosomoides* spp., *Hyostomum* spp., *Marshallagia* spp., *Metastrongylus* spp., *Muellerius* spp., *Necator* spp., *Nematodirus* spp.,
50 *Neostomum* spp., *Nippostrongylus* spp., *Obeliscooides* spp., *Oesophagodontus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Ollulanus* spp., *Ornithostrongylus* spp., *Oslerus* spp., *Ostertagia* spp., *Paracooperia* spp., *Paracrenosoma* spp., *Parafilaroides* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Pneumocaulus* spp., *Pneumostomum* spp., *Poteriostomum* spp., *Protostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Stephanurus* spp., *Strongylus* spp., *Syngamus* spp., *Teladorsagia* spp., *Trichonema* spp., *Trichostrongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Troglostrongylus* spp., *Uncinaria* spp.

55 del orden de los *Spirurida*, por ejemplo: *Acanthocheilonema* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp., *Ascaris* spp., *Ascarops* spp., *Aspiculuris* spp., *Baylisascaris* spp., *Brugia* spp., *Cercopithifilaria* spp., *Crassicauda* spp., *Dipetalonema* spp., *Dirofilaria* spp., *Dracunculus* spp., *Draschia* spp., *Enterobius* spp., *Filaria* spp., *Gnathostoma* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Heterakis* spp., *Litomosoides* spp., *Loa* spp., *Onchocerca* spp., *Oxyuris* spp., *Parabronema* spp., *Parafilaria* spp., *Parascaris* spp., *Passalurus* spp., *Physaloptera* spp., *Probstmayria* spp.,
60 *Pseudofilaria* spp., *Setaria* spp., *Skjrabinema* spp., *Spirocerca* spp., *Stephanofilaria* spp., *Strongyluris* spp., *Syphacia* spp., *Thelazia* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Wuchereria* spp.

65 Acantocéfalos: del orden de los *Oligacanthorhynchida*, por ejemplo: *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.; del orden de los *Moniliformida*, por ejemplo: *Moniliformis* spp.

del orden de los *Polymorphida*, por ejemplo: *Filicollis* spp.; del orden de los *Echinorhynchida*, por ejemplo: *Acanthocephalus* spp., *Echinorhynchus* spp., *Leptorhynchoides* spp.

Pentastómidos: del orden de los *Porocephalida*, por ejemplo: *Linguatula* spp.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de infecciones por helmintos, particularmente infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

10 Usar los compuestos de la presente invención para controlar parásitos animales, en particular helmintos, tiene como objetivo reducir o prevenir enfermedades, casos de muertes y reducciones de rendimiento (en el caso de la carne, leche, lana, pieles curtidas, huevos, miel y similares), para que sea posible una cría de animales más económica y sencilla y se pueda lograr un mejor bienestar animal.

15 El término "control" o "controlar", como se usa en el presente documento con respecto al campo de la salud animal, significa que los compuestos de la presente invención son eficaces para reducir la incidencia del parásito respectivo en un animal infectado con tales parásitos a niveles inocuos. Más específicamente, "controlar", como se usa en el presente documento, significa que los compuestos de la presente invención son eficaces para destruir el parásito respectivo, inhibiendo su crecimiento, o inhibiendo su proliferación.

20 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su interacción con el canal iónico Slo-1.

30 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para el tratamiento o prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

40 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, en un método de tratamiento o prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

45 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca un uso de un compuesto de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo, sales particularmente farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento, para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

50 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para su uso como agente antiendoparasitario.

60 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, para su uso como agente antihelmíntico, en particular para su uso como agente nematocida, un agente platihelmíntico, un agente acantocefalocida, o un agente pentastomicida.

65 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas, en particular una formulación veterinaria, que comprende un compuesto de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla del mismo, y uno o más excipientes), en particular uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas apropiadas.

5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca un método para preparar una composición farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla del mismo, con uno o más excipientes), en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca una composición farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos, en donde la composición farmacéutica, en particular la formulación veterinaria, comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula
15 general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo, sales particularmente farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas del mismo.

La presente invención abarca además composiciones farmacéuticas, en particular formulaciones veterinarias, que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes
20 farmacéuticamente adecuados, y a su uso para los fines mencionados anteriormente.

Es posible que los compuestos de acuerdo con la invención tengan actividad sistémica y/o local. Para este fin, pueden administrarse de manera adecuada, tal como, por ejemplo, vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual,
25 bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis. Esta administración puede realizarse de forma profiláctica, metafiláctica o terapéuticamente.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

30 Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas farmacéuticas conocidas en la técnica que suministren los compuestos de la invención rápidamente y/o de una manera modificada, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de liberación controlada que se disuelven con retraso o son insolubles), comprimidos de disgregación oral,
35 películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, microgránulos, masticables (por ejemplo masticables blandos), polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas farmacéuticas.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial,
40 intracardial, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección y perfusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

45 Los ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son las formas farmacéuticas para inhalación [entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, aerosoles nasales; comprimidos/películas/oblas/cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; colirios, ungüentos oculares, baños oftálmicos, inserciones oculares, gotas óticas, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones,
50 *mixturae agitandae*), suspensiones lipófilas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, geles antiacné, polvos finos, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se puede realizar de manera conocida por sí misma mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los
55 excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- cargas y portadores (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- 60 • bases para ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de lanolina, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- 65 • disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de cadena media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),

- 5 • tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette[®]), ésteres de ácidos grasos de sorbitano (tales como, por ejemplo, Span[®]), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (tales como, por ejemplo, Tween[®]), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor[®]), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic[®]),
- 10 • tampones, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),
- 15 • adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
- agentes de aumento de la viscosidad, agentes formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa-sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol[®]); alginatos, gelatina),
- 20 • disgregantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón de sodio (tales como, por ejemplo, Explotab[®]), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol[®])),
- 25 • reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil[®])),
- materiales de revestimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de forma modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon[®]), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, tales como, por ejemplo, Eudragit[®])),
- 30 • materiales de cápsula (por ejemplo, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),
- 35 • polímeros sintéticos (por ejemplo polilactidas, poliglicolidas, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit[®]), polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon[®]), alcoholes polivinílicos, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- 40 • plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de la penetración,
- 45 • estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- 50 • colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- aromatizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores de sabores y/u olores.

55 La presente invención se refiere además a una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso de acuerdo con la presente invención.

60 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o prevención de una infección endo y/o ectoparasitica.

65 El término "endoparásito" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia, y se refiere en particular a helmintos. El término "ectoparásito" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia, y se refiere en particular a artrópodos, particularmente insectos o ácaros.

Particularmente, la presente invención abarca una combinación farmacéutica, en particular una combinación veterinaria, que comprende:

- uno o más primeros principios activos, en particular compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y
- uno o más de otros principios activos, en particular uno o más endo- y/o ectoparasiticidas.

El término "combinación" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia, siendo posible que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia y se define como una combinación en donde, por ejemplo, un primer principio activo, tal como uno o más compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, y un principio activo adicional están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están mezclados para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en donde dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la materia y se define como una combinación en donde un primer principio activo y un principio activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en donde el primer principio activo y el principio activo adicional están presentes por separado. Es posible que los componentes de la combinación no fija o del kit de partes se administren por separado, secuencialmente, simultáneamente, simultánea o cronológicamente escalonados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como único agente farmacéutico o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención también abarca tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas conocidos.

Los demás principios activos especificados en el presente documento por su nombre común son conocidos y se describen, por ejemplo, en el Manual de Pesticidas ("The Pesticide Manual", 16.^a edición, British Crop Protection Council 2012) o se pueden buscar en Internet (por ejemplo, www.alanwood.net/pesticides). La clasificación se basa en el actual esquema de clasificación del modo de acción del IRAC en el momento de la presentación de esta solicitud de patente.

Los ejemplos de ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas son insecticidas, acaricidas y nematocidas, e incluyen en particular:

(1) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), tales como, por ejemplo, carbamatos, por ejemplo, alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfán, etiofencarb, fenobucarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, trimetacarb, XMC y xililcarb; u organofosfatos, por ejemplo, acefato, azametifós, azinfós-etilo, azinfós-metilo, cadusafós, cloretoxifós, clorfenvinfós, clormefós, clorpirifós-metilo, cumafós, cianofós, demetón-S-metilo, diacínón, diclorvós/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, disulfotón, EPN, etión, etoprofós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fentión, fostiazato, heptenofós, imicifós, isofenfós, salicilato de isopropilo O-(metoxiaminotiofosforilo), isoxatión, malatión, mecarbam, metamidofós, metidatión, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetón-metilo, paratión-metilo, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifós-metilo, profenofós, propetamfós, protiofós, piraclófós, piridafentión, quinalfós, sulfotep, tebupirimfós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometón, triazofós, triclorfón y vamidotión.

(2) Bloqueadores de los canales de cloruro dependientes de GABA, tales como, por ejemplo, ciclodieno-organocloros, por ejemplo, clordano y endosulfán o fenilpirazoles (fiproles), por ejemplo, etiprol y fipronilo.

(3) Moduladores de los canales de sodio, tales como, por ejemplo, piretroides, por ejemplo, acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, isómero S-ciclopentenil bioaletrina, biorresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina [isómero (1R)-trans], deltametrina, empentrina [isómero (EZ)-(1R)], esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, kadetrina, momfluorotrina, permetrina, fenotrina [isómero (1R)-trans], praletrina, piretrinas (piretro), resmetrina, silafluofeno, teflutrina, tetrametrina, tetrametrina [isómero (1R)], tralometrina y transflutrina o DDT o metoxicloro.

(4) Moduladores competitivos del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, neonicotinoides, por ejemplo, acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam o nicotina o sulfoxaflor o flupiradifurona.

- (5) Moduladores alostéricos del receptor nicotínicos de la acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, espinosinas, por ejemplo, espinosad y espinosad.
- 5 (6) Moduladores alostéricos de los canales de cloruro dependientes de glutamato (GluCl), tales como, por ejemplo, avermectinas/milbemicinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, lepimectina y milbemectina.
- (7) Miméticos de la hormona juvenil, tales como, por ejemplo, análogos de la hormona juvenil, por ejemplo, hidropreno, quinopreno y metopreno o fenoxicarb o piriproxifeno.
- 10 (9) Moduladores de órganos cordotonaes, tales como, por ejemplo, pimetrozina o flonicamid.
- (10) Inhibidores del crecimiento de ácaros, tales como, por ejemplo, clofentezina, hexitiazox y diflovidazina o etoxazol.
- 15 (12) Inhibidores de la ATP sintasa mitocondrial, tales como, disruptores de ATP tales como, por ejemplo, compuestos de diafentiurón u organoestaño, por ejemplo, azociclotina, cihexatina y óxido de fenbutatina o propargita o tetradifón.
- 20 (13) Desacopladores de la fosforilación oxidativa a través de la disrupción del gradiente de protones, tales como, por ejemplo, clorfenapir, DNOC y sulfluramida.
- (14) Bloqueadores de los canales del receptor nicotínico de la acetilcolina, tales como, por ejemplo, bensultap, clorhidrato de cartap, tiocilam y tiosultap-sodio.
- 25 (15) Inhibidores de la biosíntesis de quitina, de tipo 0, tales como, por ejemplo, bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón y triflumurón.
- 30 (16) Inhibidores de la biosíntesis de quitina, de tipo 1, por ejemplo, buprofezina.
- (17) Disruptores de la muda (en particular para *Diptera*, es decir, los dípteros), tales como, por ejemplo, ciromazina.
- (18) Agonistas del receptor de ecdisona, tales como, por ejemplo, cromafenoazida, halofenoazida, metoxifenoazida y tebufenoazida.
- 35 (19) Agonistas del receptor de la octopamina, tales como, por ejemplo, amitraz.
- (20) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial III, tales como, por ejemplo, hidrametilnona o acequinocilo o fluacirpirim.
- 40 (21) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial I, tales como, por ejemplo, del grupo de los acaricidas METI, por ejemplo, fenazaquin, fenpiroximato, pirimidifeno, piridabeno, tebufenpirad y tolfenpirad o rotenona (Derris).
- 45 (22) Bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje, tales como, por ejemplo, indoxacarb o metaflumizona.
- (23) Inhibidores de la acetil CoA carboxilasa, tales como, por ejemplo, derivados del ácido tetrónico y tetrámico, por ejemplo, espiroclifeno, espiromesifeno y espirotetramat.
- 50 (25) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial II, tales como, por ejemplo, derivados de *beta*-cetonitrilo, por ejemplo, cianopirafeno y ciflumetofeno y carboxanilidas, tales como, por ejemplo, pirflubumida.
- 55 (28) Moduladores del receptor de rianodina, tales como, por ejemplo, diamidas, por ejemplo, clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida, otros principios activos tales como, por ejemplo, afidopiropeno, afoxolaner, azadiractina, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, broflanilida, bromopropilato, quinometionat, cloropraetrina, criolita, ciclaniliprol, cicloxaprida, cihalodiamida, dicloromezotiaz, dicofol, épsilon-metoflutrina, épsilon-momflutrina, flometoquina, fluazaindolizina, fluensulfona, flufenerim, flufenoxiestrobina, flufiprol, fluhexafona, fluopiram, fluralaner, fluxametamida, fufenoazida, guadipir, heptaflutrina, imidaclotiz, iprodiona, kappa-bifentrina, kappa-teflutrina, lotilaner, meperflutrina, paichongding, piridalilo, pirfluquinazón, piriminoestrobina, espirobudiclofeno, tetrametilflutrina, tetraniliprol, tetraclorantraniliprol, tiozafeno, tiofluoximato, triflumezopirim y yodometano; además preparaciones basadas en *Bacillus firmus* (I-1582, BioNeem, Votivo), y también los siguientes compuestos: 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (conocida por el documento WO2006/043635) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]-5-fluoroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]}(2-
- 60
- 65

cloropiridin-4-il)metanona (conocida por el documento WO2003/106457) (CAS 637360-23-7), 2-cloro-N-[2-((2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il)piperidin-4-il]-4-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida (conocida por el documento WO2006/003494) (CAS 872999-66-1), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocida por el documento WO 2010052161) (CAS 1225292-17 -0), carbonato de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-iletilo (conocido por el documento EP2647626) (CAS 1440516-42-6), 4-(but-2-in-1-iloxi)-6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-fluoropirimidina (conocida por el documento WO2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (conocido por el documento JP2010/018586) (CAS 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-ilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (conocida por el documento WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-piridilideno]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (conocida por el documento WO2013/144213) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(bencilcarbamoil)-4-clorofenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2010/051926) (CAS 1226889-14-0), 5-bromo-4-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-2-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-carboxamida (conocida por el documento CN103232431) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-óxido-3-tietanil)-benzamida, 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(trans-1-óxido-3-tietanil)-benzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-óxido-3-tietanil) benzamida (conocidas por el documento WO 2013/050317 A1) (CAS 1332628-83-7), N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida, (+)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida y (-)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida (conocidas por los documentos WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1) (CAS 1477923-37-7), 5-[[2E]-3-cloro-2-propen-1-il]amino]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (conocido por el documento CN 101337937 A) (CAS 1105672-77-2), 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)tioxometil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, (Liudaibenjiaxuanan, conocido por CN 103109816 A) (CAS 1232543-85-9); N-[4-cloro-2-[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-6-metilfenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(fluorometoxi)-1H-Pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO 2012/034403 A1) (CAS 1268277-22-0), N-[2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-cloro-6-metilfenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO 2011/085575 A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-dicloro-4-[(3,3-dicloro-2-propen-1-il)oxil]fenoil]propoxil]-2-metoxi-6-(trifluorometil)-pirimidina (conocida por el documento CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- y 2(Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-(3-(trifluorometil) fenil)etilideno]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-hidrazinacarboxamida (conocida por el documento CN 101715774 A) (CAS 1232543-85-9); éster del ácido 3-(2,2-dicloroetil)-2,2-dimetil-4-(1H-bencimidazol-2-il)fenilciclopropanocarboxílico (conocido por el documento CN 103524422 A) (CAS 1542271-46-4); éster metílico del ácido (4aS)-7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil][4-(trifluorometil)tio]fenil]amino]carbonil]indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H)-carboxílico (conocido por el documento CN 102391261 A) (CAS 1370358-69-2); 6-desoxi-3-O-etil-2,4-di-O-metil-, 1-[N-[4-1-[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]carbamoil]-α-L-manopiranososa (conocida por el documento US 2014/0275503 A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoil)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 1253850-56-4), (8-anti)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoil)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 933798-27-7), (8-syn)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoil)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (conocido por los documentos WO 2007040280 A1, WO 2007040282 A1) (CAS 934001-66-8) y N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-propanamida (conocida por los documentos WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) N-[4-(aminotioxometil)-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxil]-pirimidina (conocida por el documento WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocida por el documento los documentos WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (conocida por el documento el documento WO 2014/187846 A1) (CAS 1638765-58-8), éster etílico del ácido 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il-carbónico (conocido por los documentos WO 2010/066780 A1, WO 2011151146 A1) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida (conocida a partir de los documentos DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida, (conocida por el documento WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (CAS 1702305-40-5), 3-endo-3-[2-propoxi-4-(trifluorometil)fenoil]-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxil]-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (conocido por los documentos WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1) (CAS 1332838-17-1).

Principios activos con modo de acción desconocido o inespecífico, por ejemplo, fentripanilo, fenoxacrim, ciclopreno, clorobencilato, clordimeform, flubenzimina, diciclanilo, amidoflumet, quinometionato, triaratenó, clotiazobén, tetrasul, oleato de potasio, vaselina, metoxadiazona, gossypure, flutenzina, bromopropilato, criolita;

Principios activos de otras clases, por ejemplo, butacarb, dimetilán, cloetocarb, fosfocarb, pirimifós (-etilo), paratión (-etilo), metacrifós, o-salicilato de isopropilo, triclorfón, sulprofós, propafós, sebufós, piridatió, protoato, diclofenión, demetón-S-metilsulfona, isazofós, cianofenós, dialfós, carbofenotión, autatiófós, aromfenvinifós (-metilo), azinifós (-etilo), clorpirifós (-etilo), fosmetilán, yodofenós, dioxabenzofós, formotión, fonofós, flupirazofós, fensulfotión, etrimfós;

ES 3 024 942 T3

- organocloros, por ejemplo, canfecloro, lindano, heptacloro; o fenilpirazoles, por ejemplo, acetoprol, pirafluprol, piriprol, vaniliprol, sisapronilo; o isoxazolinas, por ejemplo, sarolaner, afoxolaner, lotilaner, fluralaner;
- 5 piretroides, por ejemplo, (cis-, trans-), metoflutrina, proflutrina, flufenprox, flubrocitrinato, fubfenprox, fenflutrina, protrifenbuto, piresmetrina, RU15525, teraletrina, cis-resmetrina, heptaflutrina, bioetanometrina, biopermetrina, fenpiritrina, cis-cipermetrina, cis-permetrina, clocitrina, cihalotrina (lambda-), clovaportrina o compuestos halogenados de carbono-hidrógeno (HCH);
- 10 neonicotinoides, por ejemplo, nitiazina;
- dicloromezotiaz, triflumezopirim;
- 15 lactonas macrocíclicas, por ejemplo, nemadectina, ivermectina, latidectina, moxidectina, selamectina, eprinomectina, doramectina, benzoato de emamectina, oxima de milbemicina;
- tripreno, epofenonano, diofenolán;
- 20 Productos biológicos, hormonas o feromonas, por ejemplo, productos naturales, por ejemplo, turingiensa, componentes de codlemona o neem;
- dinitrofenole, por ejemplo, dinocap, dinobutón, binapacril;
- benzoilureas, por ejemplo, fluazurón, penflurón;
- 25 derivados de amidina, por ejemplo, clormebuformo, cimiazol, demiditraz;
- Acaricidas contra la varroasis para colmenas de abejas, por ejemplo, ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico.
- 30 Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas de particular interés para uso en salud animal son e incluyen en particular [es decir, Mehlhorn *et al*/ Encyclopaedic Reference of Parasitology 4.^a edición (ISBN 978-3-662-43978-4)]:
- 35 Efectores en los canales de cloruro dependientes de ligandos de artrópodos: clordano, heptaclor, endoculfán. Dieldrina, bromociclono, toxafeno, lindano, fipronilo, piriprol, cisapronilo, afoxolaner, fluralaner, sarolaner, lotilaner, fluxametamida, broflanilida, avermectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemicina, moxidectina, selamectina;
- 40 Moduladores de los receptores octopaminérgicos de artrópodos: amitraz, BTS27271, cimiazol, demiditraz;
- 45 Efectores en los canales de sodio dependientes de voltaje de artrópodos: DDT, metoxicloro, metaflumizona, indoxacarb, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, aletrina, alfacipermetrina, bioaletrina, betaciflutrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, etofenprox, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, halfenprox, permetrina, fenotrina, resmetrina, tau-fluvalinato, tetrametrina;
- 50 Efectores en las sinapsis colinérgicas nicotínicas de artrópodos (acetilcolina esterasa, receptores de acetilcolina): bromopripilato, bendiocarb, carbarilo, metomilo, promacilo, propoxur, azametifós, clorfenvinfós, clorpirifós, cumafós, citioato, diacinón, diclorvós, dicrotofós, dimetoato, etión, famfur, fenitrotión, fentiión, heptenofós, malatiión, naled, fosmet, foxim, ftalofós, propetamfós, temefós, tetraclorvinfós, triclorfón, imidacloprid, nitenpiram, dinotefurano, espinosad, espinotoram;
- 55 Efectores sobre los procesos de desarrollo de artrópodos: ciromazina, diciclanilo, diflubenzurón, fluazurón, lufenurón, triflumurón, fenoxicarb, hidropreno, metopreno, piriproxifeno, fenoxicarb, hidropreno, S-metopreno, piriproxifeno.
- 60 Los principios activos de ejemplo del grupo de los endoparasiticidas, como un principio activo adicional u otro en la presente invención, incluyen, sin limitación, compuestos activos antihelmínticos y compuestos activos antiprotozoarios.
- 65 Los compuestos antihelmínticos activos, incluyendo, sin limitación, los siguientes compuestos con actividad nematocida, trematocida y/o cestocida:
- de la clase de lactonas macrocíclicas, por ejemplo: eprinomectina, abamectina, nemadectina, moxidectina, doramectina, selamectina, lepimectina, latidectina, milbemectina, ivermectina, emamectina, milbemicina;
- de la clase de benzimidazoles y probenzimidazoles, por ejemplo: oxibendazol, mebendazol, triclabendazol,

ES 3 024 942 T3

tiofanato, parbendazol, oxfendazol, netobimin, fenbendazol, febantel, tiabendazol, cicloabendazol, cambendazol, sulfóxido de albendazol, albendazol, flubendazol;

5 de la clase de depsipéptidos, preferentemente depsipéptidos cíclicos, en particular depsipéptidos cíclicos de 24 miembros, por ejemplo: emodepsida, PF1022A;

de la clase de las tetrahidropirimidinas, por ejemplo: morantel, pirantel, oxantel;

10 de la clase de imidazotiazoles, por ejemplo: butamisol, levamisol, tetramisol;

de la clase de aminofenilamidinas, por ejemplo: amidantel, amidantel desacilado (dAMD), tribendimidina;

de la clase de aminoacetonitrilos, por ejemplo: monepantel;

15 de la clase de paraherquamidas, por ejemplo: paraherquamida, dercuantel;

de la clase de salicilanilidas, por ejemplo: tribromsalano, bromoxanida, brotiana, clixanida, closantel, niclosamida, oxiclozanida, rafoxanida;

20 de la clase de fenoles sustituidos, por ejemplo: nitroxinilo, bitionol, disofenol, hexaclorofeno, niclofolán, meniclofolano;

de la clase de organofosforados, por ejemplo: triclorfón, naftalofós, diclorvós/DDVP, cruformato, cumafós, haloxón;

25 de la clase de piperazinonas/quinolinas, por ejemplo: pracicuantel, epsiprantel;

de la clase de las piperazinas, por ejemplo: piperazina, hidroxizina;

30 de la clase de las tetraciclinas, por ejemplo: tetraciclina, clorotetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina;

de otras diversas clases, por ejemplo: bunamidina, niridazol, resorantel, onfalotina, oltipraz, nitroscanato, nitroxinilo, oxamniquina, mirasan, miracil, lucantona, hicantona, hetolina, emetina, dietilcarbamazina, diclorofeno, diamfenetida, clonazepam, befenio, amoscanato, clorsulón.

35

Principios activos antiprotozoarios en la presente invención, incluyendo, sin limitación, los siguientes principios activos:

40 de la clase de triazinas, por ejemplo: diclazurilo, ponazurilo, letrazurilo, toltrazurilo;

de la clase de ionóforo de poliéter, por ejemplo: monensina, salinomicina, maduramicina, narasina;

de la clase de lactonas macrocíclicas, por ejemplo: milbemicina, eritromicina;

45 de la clase de las quinolonas, por ejemplo: enrofloxacino, pradofloxacino;

de la clase de las quininas, por ejemplo: cloroquina;

de la clase de las pirimidinas, por ejemplo: pirimetamina;

50

de la clase de las sulfonamidas, por ejemplo: sulfaquinoxalina, trimetoprim, sulfaclozina;

de la clase de las tiaminas, por ejemplo: amprolio;

55 de la clase de las lincosamidas, por ejemplo: clindamicina;

de la clase de carbanilidas, por ejemplo: imidocarb;

de la clase de los nitrofuranos, por ejemplo: nifurtimox;

60

de la clase de alcaloides de quinazolinona, por ejemplo: halofuginona;

de otras diversas clases, por ejemplo: oxamniquina, paromomicina;

65 de la clase de vacunas o antígenos de microorganismos, por ejemplo: *Babesia canis rossi*, *Eimeria tenella*, *Eimeria praecox*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria mitis*, *Eimeria maxima*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria acervulina*, *Babesia canis*

vogeli, Leishmania infantum, Babesia canis canis, Dictyocaulus viviparus.

Todos los demás principios activos mencionados o adicionales en la presente invención pueden, si sus grupos funcionales lo permiten, formar opcionalmente sales con bases o ácidos adecuados.

5 Basándose en técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de infecciones por helmintos, mediante pruebas de toxicidad estándar y ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en animales, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de principios activos o medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del sujeto tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

15 La cantidad total del principio activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Los esquemas de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres veces al día hasta una vez cada cuatro semanas. Además, es posible que un "descanso farmacológico", en el que a un sujeto no se le dosifica un fármaco durante un determinado período de tiempo, sea beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Además, es posible tener tratamientos de acción prolongada, en donde el sujeto recibe tratamiento una vez durante más de cuatro semanas. Es posible que una dosificación unitaria contenga de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica rectal diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica vaginal diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica tópica diaria promedio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. La pauta posológica por inhalación diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

35 Por supuesto, la pauta posológica inicial y de continuación específica para cada sujeto variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección, según lo determine el diagnosticador a cargo, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. Los expertos en la materia pueden determinar el modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o una composición del mismo usando pruebas de tratamiento convencionales.

40 **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

Abreviaturas:

atm	atmósfera estándar
45 DAD	detector de matriz de diodos
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
ESI	ionización por electronebulización
h	hora u horas
50 LC-MS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
LED	Diodo emisor de luz
min	minuto(s)
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
T _r	tiempo de retención
55 TLC	cromatografía de capa fina

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

60 Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PARTE GENERAL

65 Todos los reactivos, para los que la síntesis no se describe en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por

un experto en la materia.

Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la materia y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® junto con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes, tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

En algunos casos, los métodos de purificación como se han descrito anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos métodos conocidos por el experto en la materia, o usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado y descrito en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

MÉTODOS ANALÍTICOS Y CROMATOGRÁFICOS

30 Cromatografía líquida analítica y preparativa

La (UP)LC-MS analítica se realizó mediante diferentes equipos como se describe a continuación. Las masas (m/z) se informan a partir de la ionización por electronebulización en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ESI-).

35 Método 1:

Tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies 6130; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; columna: Waters XSelect (C18, 30 x 2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 1 ml/min; temp. de columna: 35 °C; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 1,6 min al 98 % de A, t = 3 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; detección: ELSD (PL-ELS 2100): flujo de gas 1,2 ml/min, temp. del gas: 70 °C, neb: 50 °C.

45 Método 2:

Tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies 6130; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; columna: Waters XSelect (C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 35 °C; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 3,5 min al 98 % de A, t = 6 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; detección: ELSD (PL-ELS 2100): flujo de gas 1,2 ml/min, temp. del gas: 70 °C, neb: 50 °C.

55 Método 3:

Tipo de instrumento de MS: LC/MSD SL de Agilent Technologies; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies Serie 1100; columna: Waters XSelect (C18, 30 x 2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 1 ml/min; temp. de columna: 25 °C, eluyente A: acetonitrilo al 95 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 5 % en agua, eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,0; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 1,6 min al 98 % de A, t = 3 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800.

60 Método 4:

Tipo de instrumento de MS: LC/MSD SL de Agilent Technologies; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies Serie 1100; columna: Waters XSelect (C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 25 °C; eluyente A: acetonitrilo al 95 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 5 % en agua; eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en

ES 3 024 942 T3

agua a pH = 9,0; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 3,5 min al 98 % de A, t = 6 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800.

Método 5:

5 Tipo de instrumento: Sistema de cromatografía ultrarrápida Reveleris™; columnas: cartucho Reveleris™ C18 Flash; 4 g, flujo 18 ml/min; 12 g, flujo 30 ml/min; 40 g, flujo 40 ml/min; 80 g, flujo 60 ml/min; 120 g, flujo 80 ml/min; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; gradiente: t = 0 min al 5 % de A, t = 1 min al 5 % de A, t = 13 min al 100 % de A, t = 16 min al 100 % de A; detección: UV (200-360 nm), ELSD.

Método 6:

15 Tipo de instrumento: Sistema de cromatografía ultrarrápida Reveleris™; columnas: Cartucho de sílice GraceResolv™; 4 g, flujo 15 ml/min; 12 g, flujo 28 ml/min; 24 g, flujo 30 ml/min; 40 g, flujo 40 ml/min; 80 g, flujo 55 ml/min; 120 g, flujo 80 ml/min; 220 g, flujo 150 ml/min y medio de sílice para cromatografía Davisil™ (LC60A 20-45 micrómetros); 300 g, flujo 70 ml/min; 500 g, flujo 70 ml/min; eluyentes: véase el experimento; detección: UV (200-360 nm), ELSD.

Método 7:

20 Tipo de instrumento: Gestor de bomba Büchi C-615, Módulo de bomba Büchi C-601; columnas: Cartucho de sílice GraceResolv™; 4 g, flujo 15 ml/min; 12 g, flujo 28 ml/min; 24 g, flujo 30 ml/min; 40 g, flujo 40 ml/min; 80 g, flujo 55 ml/min; 120 g, flujo 80 ml/min y medio de sílice para cromatografía Davisil™ (LC60A 20-45 micrómetros); 300 g, flujo 70 ml/min; 500 g, flujo 70 ml/min; eluyentes: véase el experimento; detección: placas de TLC; gel de Sílice 60 F254 para TLC (Merck).

Método 8:

30 Tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies 6130; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; columna: Waters XSelect (C18, 50 x 2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 35 °C; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 3,5 min al 98 % de A, t = 8 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; detección: ELSD (PL-ELS 2100); flujo de gas 1,2 ml/min, temp. del gas: 70 °C, neb: 50 °C.

Método 9:

40 Tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies G1956B; Tipo de instrumento de HPLC: LC preparativa de Agilent Technologies 1200; columna: Waters Sunfire (C18, 150 x 19 mm, 5 µ); flujo: 25 ml/min; temp. de columna: TA; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; recopilación de fracciones basada en MS y DAD, o tipo de instrumento de MS: ACQ-SQD2; Tipo de instrumento de HPLC: Sistema de HPLC preparativa modular Waters; columna: Waters XSelect (C18, 150 x 19 mm, 10 µm); flujo: 24 ml/min de bomba prep., 1 ml/min de bomba de carga; temp. de columna: TA; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; recopilación de fracciones basada en MS y DAD.

Método 10:

50 Tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies G1956B; Tipo de instrumento de HPLC: LC preparativa de Agilent Technologies 1200; columna: Waters XSelect (C18, 150 x 19 mm, 5 µ); flujo: 25 ml/min; temp. de columna: TA; eluyente A: acetonitrilo al 99 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 1 % en agua a pH = 9,0, eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,0; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; recopilación de fracciones basada en MS y DAD, o tipo de instrumento de MS: ACQ-SQD2; Tipo de instrumento de HPLC: Sistema de HPLC preparativa modular Waters; columna: Waters XSelect (C18, 150 x 19 mm, 10 µm); flujo: 24 ml/min de bomba prep., 1 ml/min de bomba de carga; temp. de columna: TA; eluyente A: acetonitrilo al 99 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 1 % en agua a pH = 9,5, eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,5; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; recopilación de fracciones basada en MS y DAD, o tipo de instrumento de MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies G1956B; Tipo de instrumento de HPLC: LC preparativa de Agilent Technologies 1200; columna: Phenomenex Gemini-NX(C18, 100 x 21,2 mm, 10 µ); flujo: 25 ml/min; temp. de columna: TA; eluyente A: acetonitrilo al 99 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 1 % en agua a pH = 9,0, eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,0; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800; recopilación de fracciones basada en MS y DAD.

Método 11:

65

Tipo de instrumento: Reveleris Prep; detección: UV (220-360 nm), ELSD; columna: XSelect™ CSH C18, 145 x 25 mm, 10 µ o GEMINI™ C18, 185 x 25 mm, 10 µ flujo: 40 ml/min; eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua (pH = 9,0), eluyente B: acetonitrilo al 99 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 1 % en agua en acetonitrilo o eluyente A: amoniaco 250 mM en agua, eluyente B: amoniaco 250 mM en acetonitrilo.

5

Método 12:

Tipo de instrumento de MS: LC/MSD SL de Agilent Technologies; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent Technologies Serie 1100; columna: Phenomenex Gemini NX (C18, 50 x 2,0 mm), 3,0 µ; flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 25 °C; eluyente A: acetonitrilo al 95 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 5 % en agua en acetonitrilo a pH = 9,0; eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,0; gradiente lineal: t = 0 min al 5 % de A, t = 3,5 min al 98 % de A, t = 6 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (IEN pos/neg): 100-800.

10

Método 13:

Aparato: Agilent 1260 Quart. Bomba: G1311C, automuestreador, ColCom, DAD: Agilent G4212B, 220-320 nm; columna: Chiralcel® OD-H 250 x 4,6 mm, 5µ; temp.: 25 °C; flujo: 1 ml/min, isocrático: 50/50, tiempo: 30 min, eluyente A: heptano, eluyente B: etanol.

15

Método 14:

Módulos de instrumento de SFC: Sistema SFC Waters Prep100q, PDA: Waters 2998, Recolector de fracciones: Waters 2767; columna: Phenomenex Lux Cellulose-1 (250 x 20 mm, 5 µm), temp. de columna: 35 °C; flujo: 100 ml/min; ABPR: 120 bar; eluyente A: CO₂, eluyente B: MeOH con amoniaco 20 mM; isocrático al 30 % de B, tiempo: 10 min; detección: PDA (210-320 nm); recopilación de fracciones basada en PDA.

25

Método 15:

Tipo de instrumento: Reveleris Prep; detección: UV (220-360 nm), ELSD; columna: Phenomenex LUNA C18(3) (150 x 25 mm, 10 µ); flujo: 40 ml/min; temp. de columna: temperatura ambiente; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % (v/v) en agua, eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % (v/v) en acetonitrilo.

30

Método 16:

Aparato: Agilent 1100 Bin. Bomba: G1312A, desgasificador; automuestreador, ColCom; columna: Phenomenex GeminiNX C18, 150 x 4,6 mm, 3µ; temp.: 25 °C; flujo: 1 ml/min, eluyente A: acetonitrilo al 95 % + bicarbonato de amonio 10 mM al 5 % en agua en acetonitrilo, eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua a pH = 9,5; gradiente: t = 0 min al 5 % de A, t = 15 min al 98 % de A, t = 18 min al 98 % de A; detección: DAD (220-320 nm); detección: intervalo de masa MSD (ESI, pos/neg): 100-800.

35

40

Método 17:

Tipo de instrumento: Sistema UPLC de Waters; columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico/l, eluyente B: agua millipore + 0,9 ml de ácido fórmico/l; gradiente: 0,0 min al 10 % de A → 1,7 min al 95 % de A → 2,40 min al 95 % de A → 2,41 min al 10 % de A → 2,5 min al 10 % de A; horno: 55 °C; flujo: 0,85 ml/min; detección UV: 210 nm. detector MS de Waters SQD2: 100-1000 uma, ionización ES, positiva.

45

Método 18:

Instrumento: Sistema UPLC de Waters ACQUITY SQD; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; eluyente A: 11 Agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 11 Acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min al 90 % de A → 1,2 min al 5 % de A → 2,0 min al 5 % de A Horno: 50 °C; Flujo: 0,40 ml/min; Detección UV: 210 nm.

50

Métodos de GC-MS

Instrumento: GC: Agilent 6890N, FID: Temp. de det.: 300 °C y MS: 5973 MSD, EI-positiva, Temp. de det.: 280 °C Intervalo de masa: 50-550; Columna: RXi-5MS 20m, D.I. 180 µm, df 0,18 µm; Velocidad promedio: 50 cm/s; Vol. de inyección: 1 µl; Temp. de inyector: 250 °C; Relación de separación: 20/1; Gas portador: He.

60

Método S:

Temp. inicial: 60 °C; Tiempo inicial: 1,0 min; Retardo del disolvente: 1,3 min; Velocidad 50 °C/min; Temp. final 250 °C; Tiempo final 3,5 min.

65

Método A:

Temp. inicial: 100 °C; Tiempo inicial: 1,5 min; Retardo del disolvente: 1,3 min; Velocidad 75 °C/min; Temp. final 250 °C; Tiempo final 2,5 min.

5 **Método C:**

Temp. inicial: 100 °C; Tiempo inicial: 1,0 min; Retardo del disolvente: 1,3 min; Velocidad 75 °C/min; Temp. final 280 °C; Tiempo final 2,6 min.

10 **Método U:**

Temp. inicial: 100 °C; Tiempo inicial: 1,0 min; Retardo del disolvente: 1,3 min; Velocidad 120 °C/min; Temp. final 280 °C; Tiempo final 6,5 min.

15 **Cromatografía de intercambio iónico**

Cromatografía de intercambio aniónico: ISOLUTE™ SAX; descripción química: sílice funcionalizada con amina cuaternaria (sin protección terminal). Fabricada usando un silano trifuncional; tipo de adsorbente: intercambio aniónico fuerte; tamaño de partícula promedio: 50 µm; diámetro de poro: 60 Å; capacidad de intercambio: 0,6 mequiv./g.

20 **Microondas**

Iniciador Biotage™, Sintetizador de microondas; intervalo de temperatura: 40 °C-250 °C; intervalo de presión: 0-20 bar; intervalo de potencia: 0-400 W.

25 **Diódodo emisor de luz**

Tira de luz LED azul; 14,4 W/m; longitud: 0,5 m

30 **Datos de ¹H RMN**

Los datos de ¹H RMN se determinaron con un Bruker Avance 400 (equipado con una celda de flujo (volumen de 60 µl), o con un Bruker AVIII 400 equipado con un cabezal de sonda crio CPTCl de 1,7 mm, o con un Bruker AVIII 400 (400,13 MHz) equipado con un cabezal de sonda de 5 mm, o con un Bruker AVII 600 (600,13 MHz) equipado con un cabezal de sonda crio TCl de 5 mm, o con un Bruker AVIII 600 (601,6 MHz) equipado con un cabezal de sonda crio CPMNP de 5 mm, o con un Bruker AVIII 500 (500,13 MHz) equipado con un cabezal de banda ancha de 5 mm o un cabezal de sonda Prodigy™ de 5 mm, con tetrametilsilano como referencia (0,0) y los disolventes CD₃CN, CDCl₃ o D₆-DMSO. Tipos alternativos de instrumentos para ¹H y ¹³C RMN: Bruker DMX300 (¹H RMN: 300 MHz; ¹³C RMN: 75 MHz), Bruker Avance III 400 (¹H RMN: 400 MHz; ¹³C RMN: 100 MHz) o Bruker 400 Ultrashield (¹H RMN: 400 MHz; ¹³C RMN: 100 MHz).

Los desplazamientos químicos (δ) se muestran en partes por millón [ppm]; se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho; las constantes de acoplamiento se muestran en Hercios [Hz].

Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

50 **Listas de picos de RMN**

Los datos de ¹H RMN de los ejemplos seleccionados se escriben en forma de listas de picos de ¹H RMN. Para cada pico de señal se enumeran el valor δ en ppm y la intensidad de la señal entre paréntesis. Entre los pares valor δ-intensidad de la señal hay punto y coma o comas como delimitadores.

55 Por lo tanto, la lista de picos de un ejemplo tiene la forma:

δ₁ (intensidad₁); δ₂ (intensidad₂);.....; δ_i (intensidad_i);.....; δ_n (intensidad_n) o
δ₁ (intensidad₁), δ₂ (intensidad₂),.....; δ_i (intensidad_i),....., δ_n (intensidad_n)

60 La intensidad de las señales nítidas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro de RMN en cm y muestra las relaciones reales de las intensidades de las señales. A partir de señales amplias se pueden mostrar varios picos o la mitad de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa del espectro.

65 Para calibrar el desplazamiento químico para los espectros de ¹H, se usa tetrametilsilano y/o el desplazamiento químico del disolvente usado, especialmente en el caso de espectros medidos en DMSO. Por lo tanto, en las listas de

picos de RMN, el pico de tetrametilsilano puede aparecer, pero no necesariamente.

Las listas de picos de ^1H RMN son similares a las impresiones clásicas de ^1H RMN y, por lo tanto, normalmente contienen todos los picos, que se enumeran en la interpretación clásica de RMN.

5 Además pueden mostrar como impresiones clásicas de ^1H RMN señales de disolventes, estereoisómeros de los compuestos diana, que también son objeto de la invención, y/o picos de impurezas.

10 Para mostrar señales compuestas en el intervalo delta de disolventes y/o agua, los picos habituales de los disolventes, por ejemplo, picos de DMSO en DMSO- D_6 y el pico de agua se muestran en las listas de picos de ^1H RMN y suelen tener, como promedio, una intensidad alta.

15 Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y/o picos de impurezas suelen tener, como promedio, una intensidad más baja que los picos de los compuestos diana (por ejemplo, con una pureza $>90\%$). Tales estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de preparación específico. Por lo tanto, sus picos pueden ayudar a reconocer la reproducción del proceso de preparación a través de "huellas dactilares de productos secundarios".

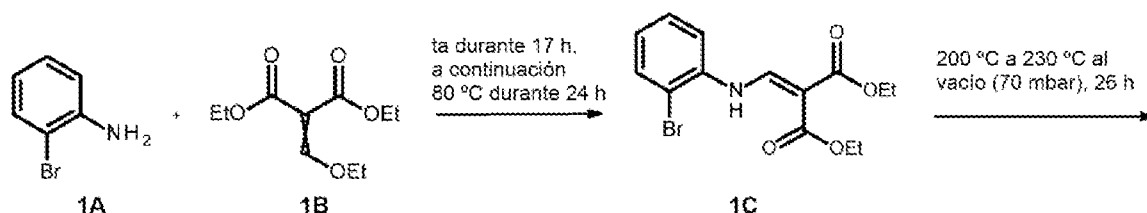
20 Un experto, que calcula los picos de los compuestos diana con métodos conocidos (MestreC, simulación ACD, pero también con valores esperados evaluados empíricamente) puede aislar los picos de los compuestos diana según sea necesario, opcionalmente usando filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar a la recogida de picos relevantes en la interpretación clásica de ^1H RMN.

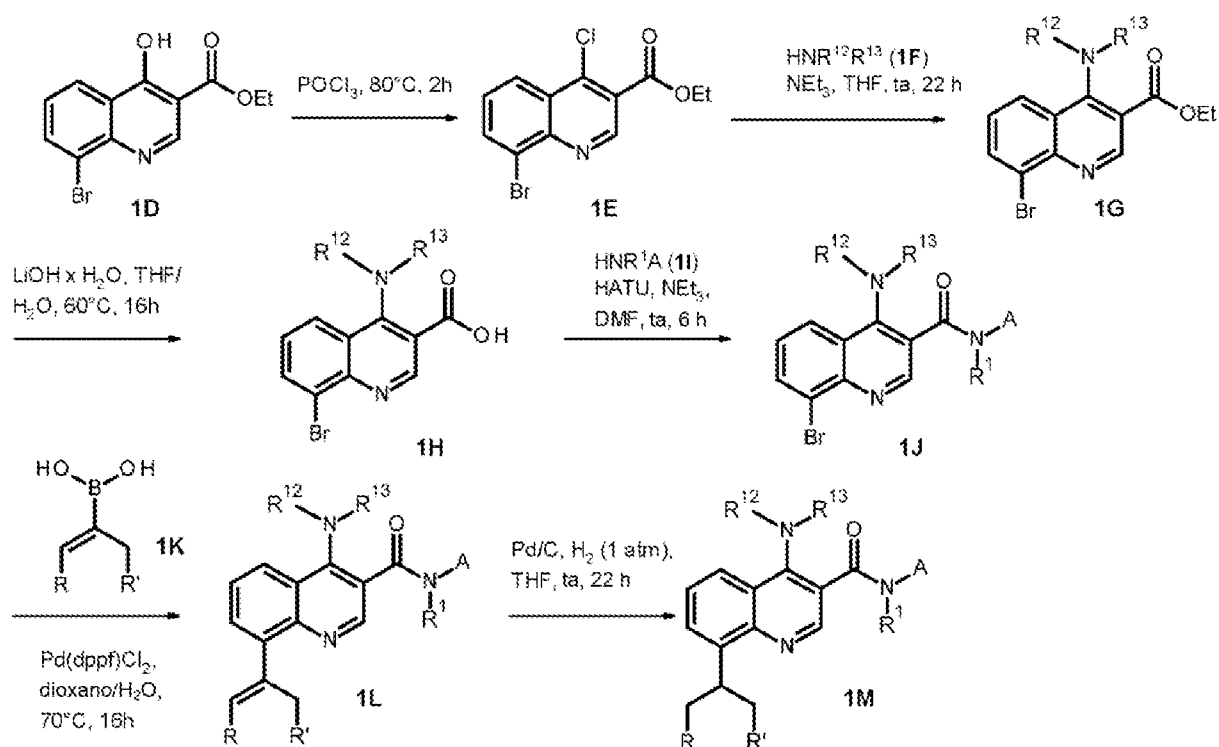
25 Pueden encontrarse más detalles sobre la descripción de los datos de RMN con listas de picos en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data Within Patent Applications" de la base de datos de divulgación de investigación número 564025.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES

30 La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se puede realizar de acuerdo con o de forma análoga a los siguientes esquemas (Esquema 1, 2, 3, 4 y 5).

Esquema de reacción general 1



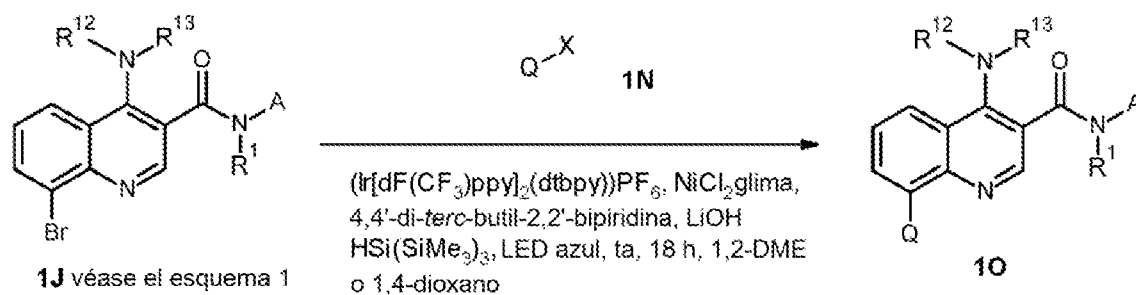


Las anilinas sustituidas por 2-halógeno **1A** (Hal = yodo, bromo, cloro) están disponibles comercialmente y se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetilen)malonatos **1B** disueltos en el disolvente de alcohol correspondiente, preferentemente en condiciones de ebullición en (anilinomileno)malonatos **1C** como se describe en Monatshefte fuer Chemie, 2015, 146(2), 291-302 o sin ningún disolvente como se describe en el documento WO 2002004444. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr hidroxi quinolinas **1D** como se describe en el documento WO 2013118071. Las hidroxi quinolinas **1D** se pueden convertir fácilmente en los compuestos de cloro **1E** correspondientes con un reactivo de cloración, preferentemente POCl₃ a reflujo como se describe en el documento WO 2013118071.

Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo HNR¹²R¹³ **1F**, las cloro quinolinas **1E** reaccionan con **1F** en presencia de una base, por ejemplo, etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener intermedios de éster **1G**. **1G** se puede saponificar sin problemas, por ejemplo, con hidróxido de litio dando como resultado el ácido quinolin-carboxílico **1H** correspondiente. Posteriormente, las carboxamidas intermedias **1J** se obtienen mediante condiciones de acoplamiento de amida, por ejemplo, a través de cloruros de ácido carboxílico formados a partir de **1H** que se combinan con las aminas **1I** en condiciones básicas, por ejemplo, piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropil etilamina o a través de formación de amida a partir de los ácidos carboxílicos **1H** que se combinan con las aminas **1I** y reactivos de deshidratación, por ejemplo, clorhidrato de *N*-(3-di-metilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o HATU. Se describen síntesis similares en Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563-3567, por ejemplo.

Finalmente, las quinolina carboxamidas **1J** se pueden convertir a través de una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos **1K** Q-B(OR)₂ (R=H; R = Me o R,R = pinacolato) como se describe en Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 412-443 o en Tetrahedron 2002, 58 (48), 9633-9695 en **1L**. La posterior hidrogenación catalizada por paladio produjo los compuestos diana **1M** (véase Negishi, E.-I. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley: Nueva York, 2002)

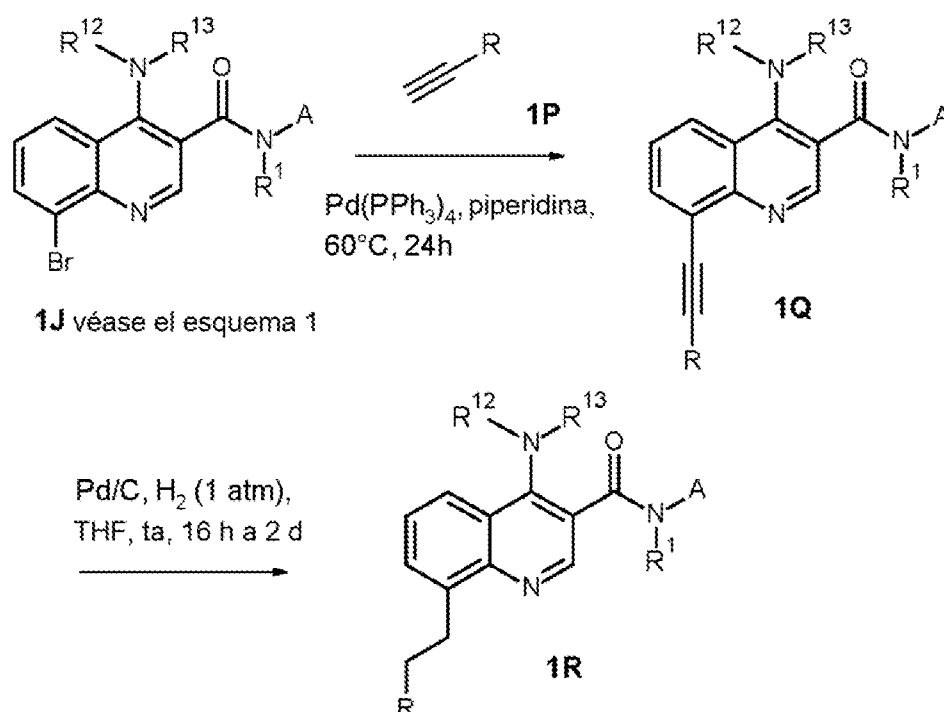
Esquema de reacción general 2



El acoplamiento de amida carboxilica 1J con halógeno de alquilo 1N para dirigirse al compuesto 10 se puede realizar mediante acoplamiento cruzado C-C fotorredox mediado por luz visible descrito en Chem. Rev. 2013, 113 (7), 5322-5363.

5

Esquema de reacción general 3:

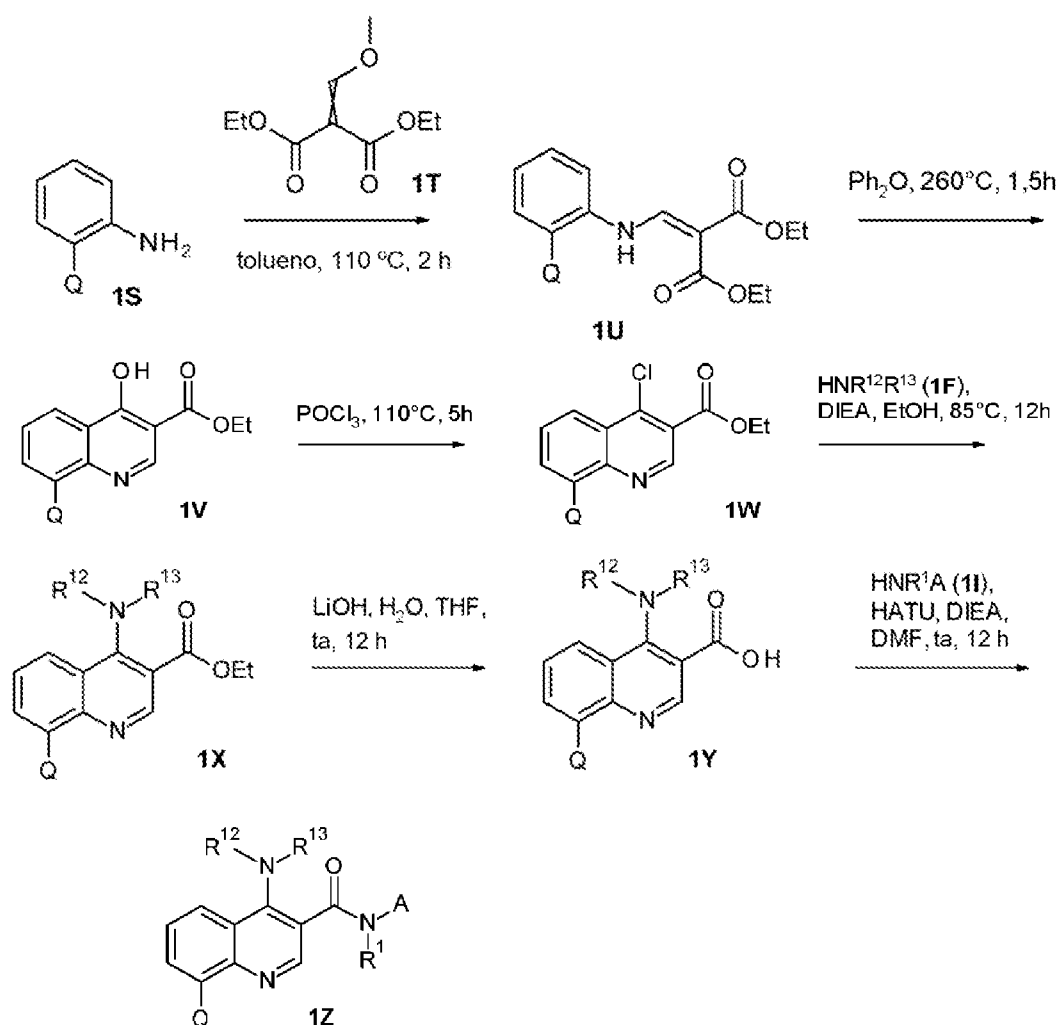


10

Finalmente, las quinolina carboxamidas 1J se pueden convertir a través de una reacción de acoplamiento cruzado de *Sonogashira* con acetilenos 1P como se describe en Negishi, E.-I. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley: Nueva York, 2002 en 1Q. La posterior hidrogenación catalizada por paladio produjo los compuestos diana 1R (véase Negishi, E.-I. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Wiley: Nueva York, 2002)

15

Esquema de reacción general 4:

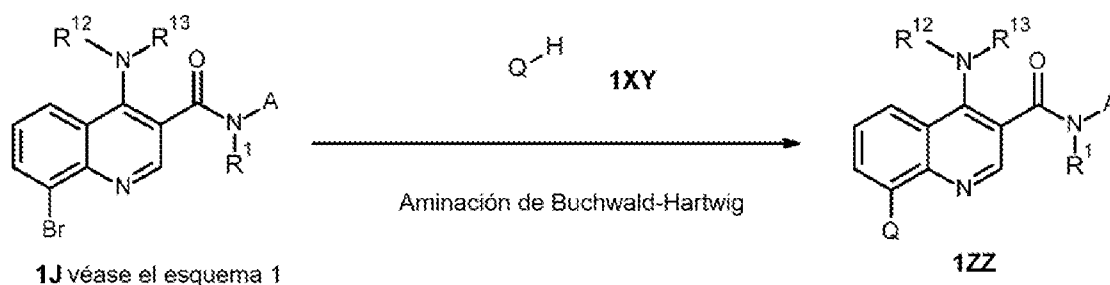


- 5 Las anilinas sustituidas por 2-alkilo **1S** están disponibles comercialmente y se pueden convertir fácilmente con (alcoximetilen)malonatos **1T** disueltos en el disolvente de alcohol correspondiente, preferentemente en condiciones de ebullición en (anilinetileno)malonatos **1U** como se describe en Monatshefte fuer Chemie, 2015, 146(2), 291-302 o sin ningún disolvente como se describe en el documento WO 2002004444. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr hidroxi quinolinas **1V** como se describe en el documento WO 2013118071. Las hidroxi quinolinas **1V** se pueden convertir fácilmente en los compuestos de cloro **1W** correspondientes con un reactivo de cloración, preferentemente POCl_3 a reflujo como se describe en el documento WO 2013118071.

15 Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo $\text{HNR}^{12}\text{R}^{13}$ **1F**, las cloro quinolinas **1W** reaccionan con **1F** en presencia de una base, por ejemplo, etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener intermedios de éster **1X**. **1X** se puede saponificar sin problemas, por ejemplo, con hidróxido de litio dando como resultado el ácido quinolin-carboxílico **1Y** correspondiente. Posteriormente, las carboxamidas **1Z** deseadas se obtienen mediante condiciones de acoplamiento de amida, por ejemplo, a través de cloruros de ácido carboxílico formados a partir de **1Y** que se combinan con las aminas **1I** en condiciones básicas, por ejemplo, piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropil etilamina o a través de formación de amida a partir de los ácidos carboxílicos **1Y** que se combinan con las aminas **1I** y reactivos de deshidratación, por ejemplo, clorhidrato de *N*-(3-di-metilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o HATU. Se describen síntesis similares en Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563-3567, por ejemplo.

25

Esquema de reacción general 5:



Las quinolina carboxamidas 1J se pueden convertir a través de una aminación de Buchwald-Hartwig con aminas 1XY Q-H (Q = -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂ (como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente)) como se describe en Chemical Reviews 2016, 116(19), 12564-12649 en 1ZZ.

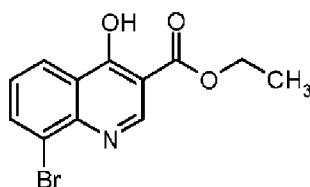
SECCIÓN EXPERIMENTAL - EJEMPLOS

10 Intermedios

Ejemplo 1A

8-Bromo-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo

15



Una mezcla de 2-bromoanilina (502 g, 2918 mmol, 318 ml) y etoximetileno-malonato de dietilo (631 g, 2918 mmol, 584 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y a 80 °C durante 24 h. En el análisis por LC-MS se observó la conversión completa de los materiales de partida hacia el intermedio correspondiente. La agitación se continuó al vacío (70 mbar) a 200 °C durante 3 h y a temperaturas entre 210 °C y 230 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido material se suspendió en acetato de etilo a reflujo (2 l). El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 1 l) y se secó al aire. Este material se combinó con material que se obtuvo de reacciones anteriores hacia el compuesto del título partiendo de 4993 mmol en total de 2-bromoanilina. Se obtuvieron 1707 g (5447 mmol; 68 % en teoría, basándose en 7911 mmol) del compuesto del título.

20

25

LC-MS (Método 1): T_r = 1,69 min; m/z = 296/298 (M+H)⁺

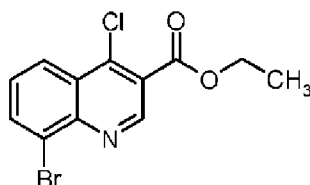
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

30

Ejemplo 2A

8-Bromo-4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo

35



A oxiclorigenato de fósforo en agitación (3000 g, 19,6 mol, 1824 ml) se le añadió 8-bromo-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (1704 g, 5,8 mol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La suspensión obtenida se añadió a hielo-agua agitada mecánicamente (20 l) en 2 h. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió todo el hielo. El precipitado se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con agua hasta que el valor del pH del filtrado acuoso fue neutro. El sólido se secó al aire. Se obtuvieron 2036 g (5,8 mmol; 100 % en teoría) del compuesto del título.

40

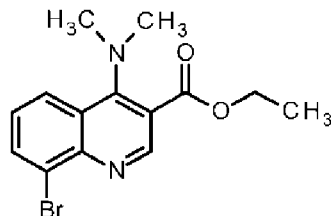
LC-MS (Método 2): T_r = 2,16 min; m/z = 314/316 (M+H)⁺

45

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,32 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,52 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 3A

8-(3,5-Diclorofenil)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo



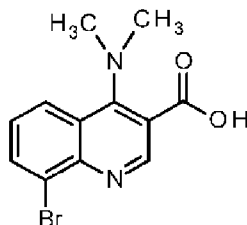
10 A una suspensión de 8-bromo-4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo (991 g, 2802 mmol; 89 % de pureza) y trietilamina (637 g, 6295 mmol, 875 ml) en tetrahidrofurano seco (1250 ml) se le añadió dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano; 1558 g, 3500 mmol, 1750 ml) en 20 min. Durante la adición se usó un baño de hielo-agua para mantener la temperatura por debajo de 25 °C. Después de 30 min, se eliminó el baño de hielo-agua. Después de la agitación
15 durante 22 h, el precipitado se eliminó por filtración y la torta de filtro se lavó con éter dietílico (3 x 1 l). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 902 g (2698 mmol; 96 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $T_r = 1,56$ min; $m/z = 323/325$ (M+H)⁺

20 ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,01 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,45 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,11 (s, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 4A

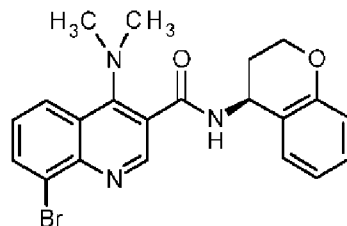
25 Ácido 8-bromo-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxílico



30 Una mezcla de 8-bromo-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo (1,50 g, 4,64 mmol) e hidróxido de litio monohidrato acuoso (1 M; 9,28 mmol, 9,28 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió hidrogenocloruro en dioxano (4 M; 9,28 mmol, 2,32 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción.
LC-MS (Método 1): $T_r = 0,75$ min; $m/z = 295/297$ (M+H)⁺

35 Ejemplo 5A

(S)-8-Bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida



40 A una suspensión agitada de ácido 8-bromo-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxílico en bruto (4,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió trietilamina (1,41 g, 13,92 mmol, 1,94 ml). A la solución resultante se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,12 g, 5,57 mmol) y clorhidrato de (S)-croman-4-amina (0,95 g, 5,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas
45 y se vertió en agua (500 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por

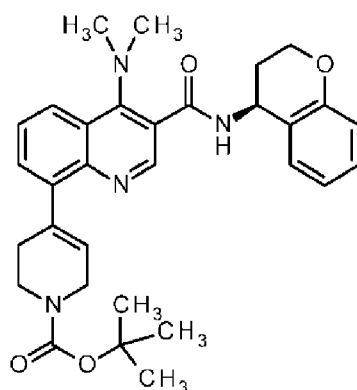
filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 1,31 g (3,07 mmol; 66 % en teoría en dos etapas) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $T_r = 4,65$ min; $m/z = 426/428$ (M+H)⁺

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H).

10 Ejemplo 6A

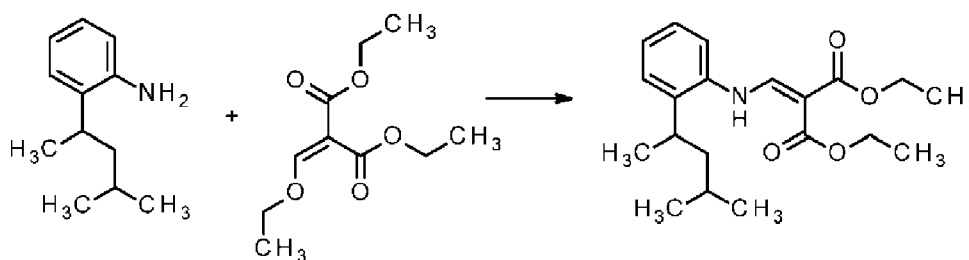
(S)-4-(3-(Croman-4-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)quinolin-8-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



15 Una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg, 0,39 mmol) y carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,00 ml) y agua (0,45 ml) se purgó con argón durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de
20 reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (58 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (343 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6;
25 12 g; heptano, acetato de etilo al 3 %-54 %) proporcionó 248 mg (0,47 mmol; 96 % en teoría) del compuesto del título. LC-MS (Método 1): $T_r = 1,81$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺

Ejemplo 7A

30 ({{2-(4-Metilpentan-2-il)fenil}amino}metileno)malonato de dietilo



35 Una mezcla de 2-(4-metilpentan-2-il)anilina (CAS 203448-76-4) (6,5 g, 36,6 mmol) y etoximetilnomalonato de dietilo (9,9 g, 45,8 mmol, 9,2 ml) se disolvió en etanol (30 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo restante se purificó por cromatografía MPLC sobre gel de sílice con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 8,5 g (24,5 mmol, 66,9 % en teoría).

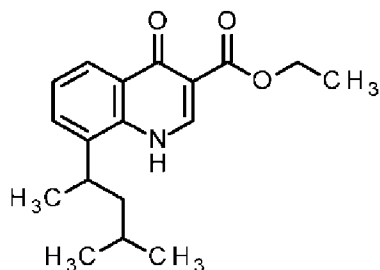
40 LC-MS (Método 17): $T_r = 1,83$ min, $m/z = 348$ (M+H)⁺.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1H, NH), 8,37 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,24 - 4,19 (c, 2H), 4,14 - 4,09 (c, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,27 - 1,56 (m, 9H), 0,85 - 0,80 (dd, 6H).

Ejemplo 8A

8-(4-Metilpentan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

5



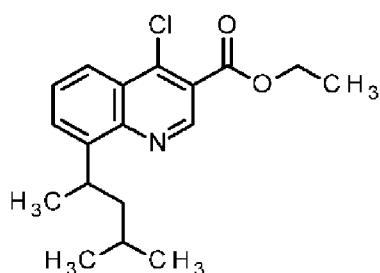
Se suspendió ([{2-(4-metilpentan-2-il)fenil]amino}metileno)malonato de dietilo (6,0 g, 17,2 mmol) en xileno (50 ml). El aparato se equipó con una trampa Dean-Stark y la mezcla se calentó a 160 °C durante 24 h. La mezcla de xileno/etanol en la trampa se eliminó y la mezcla se calentó a 160 °C durante 24 h más. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo restante se usó tal cual en la siguiente etapa.

10

LC-MS (Método 17): $T_r = 1,23$ min, $m/z = 302$ (M+H)⁺.**Ejemplo 9A**

4-Cloro-8-(4-metilpentan-2-il)quinolin-3-carboxilato de etilo

15



20

Se suspendió 8-(4-metilpentan-2-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (3,08 g, 8,58 mmol) en oxiclورو de fósforo (25 ml) y se enfrió a razón de 0 a -5 °C. A esta mezcla se le añadió por goteo lentamente N,N-dietilanilina (1,61 g, 10,8 mmol) con control de temperatura no superior a 0 °C. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se eliminó al vacío, la mezcla resultante se inactivó cuidadosamente con agua, se extrajo tres veces con metil *tert*-butil éter y las fases orgánicas recogidas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se eliminó por filtración y se redujo al vacío. El residuo restante se usó tal cual en la siguiente etapa.

25

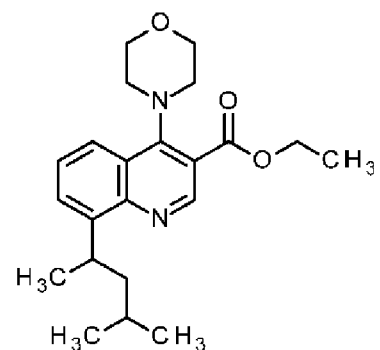
LC-MS (Método 17): $T_r = 1,99$ min, $m/z = 320$ (M+H)⁺.

30

Ejemplo 10A

8-(4-Metilpentan-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxilato de etilo

30



35

Se disolvieron 4-cloro-8-(4-metilpentan-2-il)quinolin-3-carboxilato de etilo (2,3 g, 6,11 mmol) y morfolina (1,46 g,

16,8 mmol) en dioxano (100 ml) y se calentaron a reflujo hasta la conversión completa del material de partida controlada por cromatografía de capa fina. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla resultante se purificó por cromatografía MPLC sobre gel de sílice con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo.

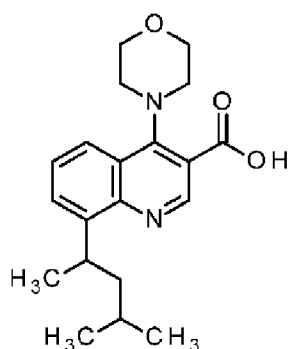
5 Rendimiento: 0,64 g (1,73 mmol, 28,3 % en teoría).

LC-MS (Método 17): $T_r = 1,72$ min, $m/z = 371$ (M+H)⁺.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (d, 1H), 7,70 - 7,68 (d, 1H), 7,64 - 7,60 (t, 1H), 4,44 - 4,39 (c, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 4H), 3,24 - 3,22 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,40 (m, 7H), 1,24 - 1,22 (d, 3H), 0,85 - 0,81 (t, 3H).

Ejemplo 11A

15 Ácido 8-(4-metilpentan-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxílico



20 Se disolvió 8-(4-metilpentan-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 0,72 mmol) en dioxano (6 ml), seguido de hidróxido de sodio (43,4 mg, 1,08 mmol) disuelto en agua (5 ml). La mezcla de saponificación se calentó a 80 °C hasta la conversión completa del material de partida controlada por cromatografía de capa fina. El disolvente de dioxano se eliminó al vacío y la mezcla restante se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano separada se redujo al vacío, El residuo restante se usó tal cual en la siguiente etapa.

25

Rendimiento: 0,12 g (0,35 mmol, 48,7 % en teoría).

LC-MS (Método L1): $T_r = 1,01$ min, $m/z = 343$ (M+H)⁺.

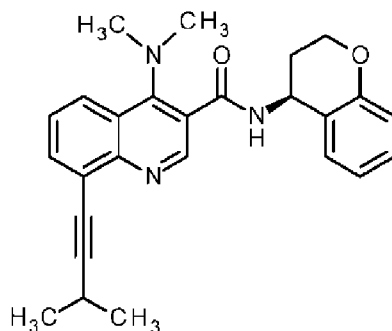
30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,51 (s, 1H, COOH), 8,84 (s, 1H), 8,10 - 8,08 (d, 1H), 7,68 - 7,67 (d, 1H), 7,63 - 7,59 (t, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 4H), 3,28 - 3,25 (m, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H), 1,40 - 1,31 (m, 1H), 1,23 - 1,22 (d, 3H), 0,85 - 0,81 (m, 6H).

Compuestos de ejemplo

35

Ejemplo 1

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metilbut-1-in-1-il)quinolin-3-carboxamida



40

A una solución desgasificada (argón, 1 min) de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (300 mg, 0,704 mmol) en piperidina (1,00 ml) se le añadieron 3-metilbut-1-ina (0,144 ml, 1,407 mmol) y

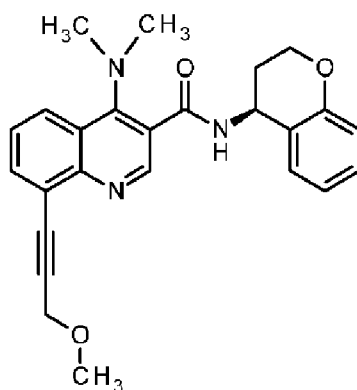
tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (16 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml) usando un separador de fases. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 24 g; heptano, acetato de etilo al 10 %-40 %) proporcionó 79 mg (0,191 mmol, 27 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,82$ min, $m/z = 414$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,10 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,38 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 2

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metoxiprop-1-in-1-il)quinolin-3-carboxamida



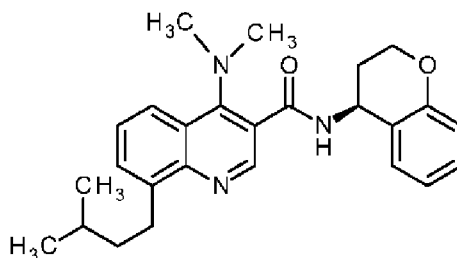
A una solución desgasificada (argón, 1 min) de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetil-amino)quinolin-3-carboxamida (300 mg, 0,704 mmol) en piperidina (1,00 ml) se le añadieron 3-metoxiprop-1-ina (99 mg, 1,407 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml) usando un separador de fases. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 24 g; heptano, acetato de etilo al 10 %-40 %) proporcionó 75 mg (0,180 mmol, 26 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,53$ min, $m/z = 416$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 6,98 - 6,84 (m, 2H), 5,38 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H).

Ejemplo 3

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metilbut-1-in-1-il)quinolin-3-carboxamida



Una mezcla de (S)-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metilbut-1-in-1-il)quinolin-3-carboxamida (35 mg, 0,085 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg, 0,009 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-35 %) proporcionó 34 mg (0,081 mmol, 96 % en teoría) del compuesto del título.

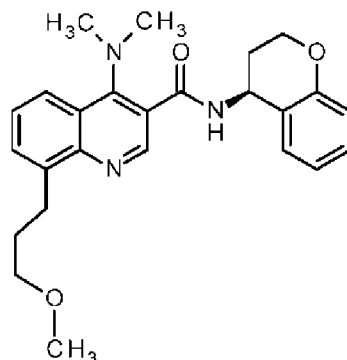
45

LC-MS (Método 4): $T_r = 4,57$ min, $m/z = 418$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,16 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 5,43 - 5,35 (m, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 4

10 (S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)quinolin-3-carboxamida



Una mezcla de (S)-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(3-metoxiprop-1-in-1-il)quinolin-3-carboxamida (35 mg, 0,084 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg, 0,009 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante dos días. Se añadió paladio sobre carbono (9 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. Los disolventes se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 10 %-50 %) proporcionó 15 mg (0,036 mmol, 43 % en teoría) del compuesto del título.

20

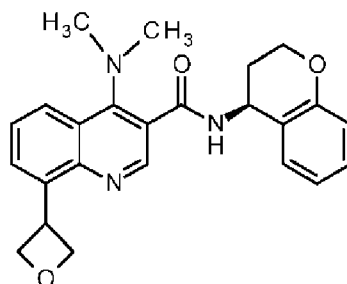
LC-MS (Método 2): $T_r = 2,52$ min, $m/z = 420$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,15 (s, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,39 (c, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 2H).

25

Ejemplo 5

30 (S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(oxetan-3-il)quinolin-3-carboxamida



En un vial con tapón de rosca de 8 ml se secó hidróxido de litio anhidro (11 mg, 0,469 mmol) con una pistola de calor en flujo de argón. En una atmósfera de argón el vial se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (100 mg, 0,235 mmol), 3-bromooxetano (0,03 ml, 0,352 mmol), hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetiletíl)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio (III) (3 mg, 0,002 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (0,07 ml, 0,235 mmol). La mezcla se desgasificó mediante purga con argón. Se añadió 1,2-dimetoxietano (4,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). En otro vial con tapón de rosca de 8 ml se desgasificó una mezcla de complejo de cloruro de níquel (II)-etilenglicol dimetil éter (2 mg, 0,009 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (3 mg, 0,009 mmol) mediante purga con argón. Se añadió 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). Esta mezcla se calentó suavemente con una pistola de calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 5 min. Mediante una jeringa, se añadieron 0,9 ml de esta solución que contenía catalizador níquel a la mezcla de reacción. La solución resultante se purgó con argón durante 1 min y posteriormente se agitó con irradiación con luz LED azul durante 18 h mientras se

40

45

enfriaba con un ventilador. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (10 ml). Las capas se separaron usando un separador de fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Método 11) proporcionó 30 mg (0,074 mmol; 31 % en teoría) del compuesto del título.

5

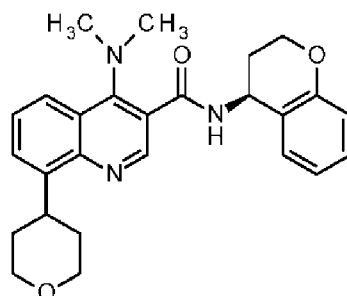
LC-MS (Método 4): $T_r = 3,52$ min; $m/z = 404$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 2,8$ Hz, 3H), 4,85 - 4,71 (m, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).

10

Ejemplo 6

15 (S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)quinolin-3-carboxamida



En un vial con tapón de rosca de 8 ml se desgasificó una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,469 mmol), 4-bromotetrahydro-2H-pirano (0,079 ml, 0,704 mmol), hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio (III) (5 mg, 0,005 mmol), tris(trimetilsilil)silano (0,145 ml, 0,469 mmol) y carbonato de sodio anhidro (99 mg, 0,938 mmol) mediante purga con nitrógeno. Se añadió 1,2-dimetoxi-etano (4,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). En otro vial con tapón de rosca de 8 ml se desgasificó una mezcla de complejo de cloruro de níquel (II)-etilenglicol dimetil éter (1 mg, 0,005 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (1 mg, 0,005 mmol) mediante purgado con nitrógeno. Se añadió 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). Esta mezcla se calentó suavemente con una pistola de calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 5 min. Mediante una jeringa, se añadieron 1,0 ml de esta solución que contenía catalizador níquel a la mezcla de reacción. La solución resultante se purgó con nitrógeno durante 1 min y posteriormente se agitó con irradiación con luz LED azul durante 18 h mientras se enfriaba con un ventilador. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con agua y éter diisopropílico y se secaron al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 61 mg (0,141 mmol; 30 % en teoría) del compuesto del título.

20

25

30

LC-MS (Método 1): $T_r = 1,60$ min; $m/z = 432$ (M+H)⁺

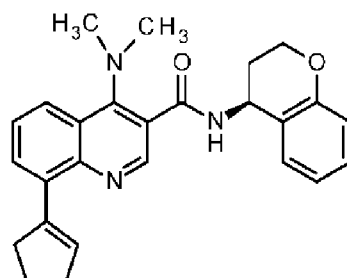
35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,26 - 2,16 (m, 1H) 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 4H).

40

Ejemplo 7

(S)-N-(Croman-4-il)-8-(ciclopent-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida



45

Una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (250 mg, 0,59 mmol), pinacol

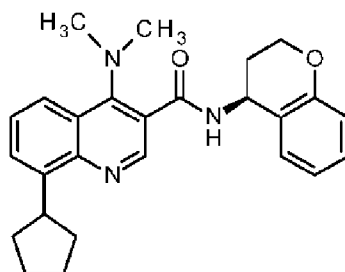
éster del ácido ciclopenten-1-ilborónico (300 mg, 1,55 mmol) y carbonato de sodio (186 mg, 1,76 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,75 ml) y agua (0,56 ml) se purgó con argón durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (21 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 17 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón. Se añadieron pinacol éster del ácido ciclopenten-1-ilborónico (300 mg, 1,55 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (21 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 14 h. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 24 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-50 %), HPLC preparativa (Método 11) y la trituración en éter diisopropílico proporcionaron 118 mg (0,28 mmol; 48 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,65$ min; $m/z = 414$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,62 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,38 (c, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,07 (m, 2H).

Ejemplo 8

(S)-N-(Croman-4-il)-8-ciclopentil-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida



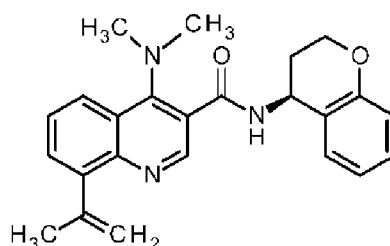
Una solución de (S)-N-(croman-4-il)-8-(ciclopent-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (81 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (punta de una espátula). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 22 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y el catalizador se eliminó por filtración sobre celite. La torta de filtro se lavó con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 3 %-33 %) proporcionó 56 mg (0,13 mmol; 68 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,72$ min; $m/z = 416$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,17 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 9

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(prop-1-en-2-il)quinolin-3-carboxamida



Una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (250 mg, 0,59 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (118 mg, 0,70 mmol) y carbonato de sodio (186 mg, 1,759 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,00 ml) y agua (0,45 ml) se purgó con argón durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio (II) (21 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y los

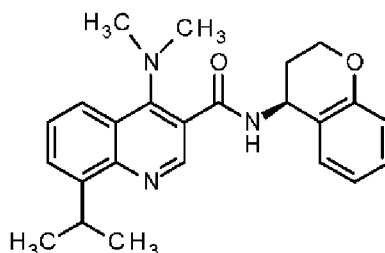
filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 3 %-33 %) proporcionó 122 mg (0,31 mmol; 53 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,48$ min; $m/z = 388$ (M+H)⁺

5 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,43 - 5,32 (m, 2H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 1H).

10 Ejemplo 10

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-isopropilquinolin-3-carboxamida



15 Una solución de (S)-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(prop-1-en-2-il)quinolin-3-carboxamida (84 mg, 0,22 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (punta de una espátula). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 19 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y el catalizador se eliminó por filtración sobre celite. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-50 %) proporcionó 52 mg

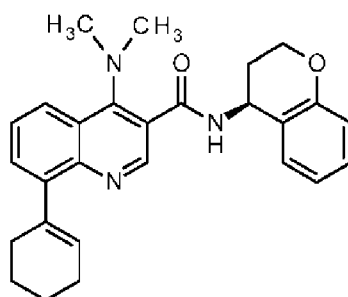
20 (0,13 mmol; 61 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,52$ min; $m/z = 390$ (M+H)⁺

25 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,18 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,39 (c, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,17 (m, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

30 Ejemplo 11

(S)-N-(Croman-4-il)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida



35 Una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (250 mg, 0,59 mmol), pinacol éster del ácido ciclohexen-1-ilborónico (159 mg, 0,76 mmol) y carbonato de sodio (186 mg, 1,76 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,00 ml) y agua (0,45 ml) se purgó con argón durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (21 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 19 h. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y los filtrados

40 combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 24 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-50 %) proporcionó 167 mg (0,39 mmol; 67 % en teoría) del compuesto del título.

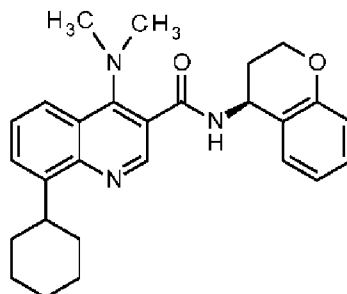
LC-MS (Método 2): $T_r = 2,74$ min; $m/z = 428$ (M+H)⁺

45 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,11 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,65 - 2,48 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 3H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 12

(S)-N-(Croman-4-il)-8-ciclohexil-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida

5



Una solución de (S)-N-(croman-4-il)-8-(ciclohex-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (113 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (12 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (punta de una espátula). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y el catalizador se eliminó por filtración sobre celite. La torta de filtro se lavó con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 3 %-30 %) proporcionó 55 mg (0,13 mmol; 48 % en teoría) del compuesto del título.

10

15

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,86$ min; $m/z = 430$ (M+H)⁺

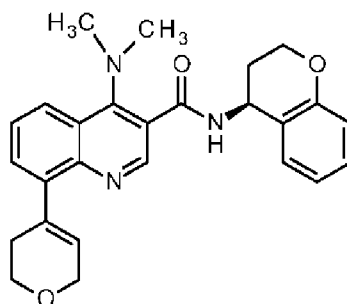
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,17 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,38 (c, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,96 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,85 (t, $J = 15,7$ Hz, 3H), 1,74 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H).

20

Ejemplo 13

(S)-N-(Croman-4-il)-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida

25



Una mezcla de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (118 mg, 0,56 mmol) y carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,00 ml) y agua (0,45 ml) se purgó con argón durante 3 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 12 g; heptano, acetato de etilo al 12 %-100 %) proporcionó 143 mg (0,33 mmol; 70 % en teoría) del compuesto del título.

30

35

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,43$ min; $m/z = 430$ (M+H)⁺

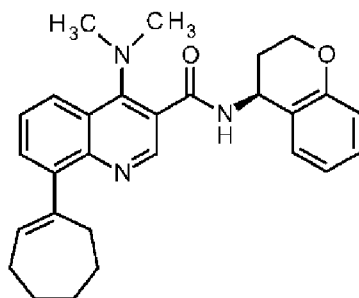
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,38 (c, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,01 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

40

Ejemplo 14

(S)-N-(Croman-4-il)-8-(ciclohept-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida

45



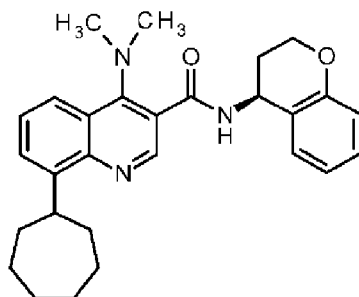
5 Una mezcla agitada de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), 2-(ciclohept-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (125 mg, 0,56 mmol) y carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmol) se roció con nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6; 24 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-100 %) proporcionó 116 mg (0,26 mmol; 56 %
10 en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,91$ min; $m/z = 442$ (M+H)⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,55 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,28 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H).

20 Ejemplo 15

(S)-N-(Croman-4-il)-8-cicloheptil-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida



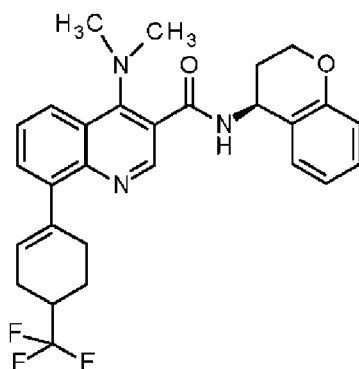
25 En una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de (S)-N-(croman-4-il)-8-(ciclohept-1-en-1-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (70 mg, 0,16 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió paladio (al 10 % sobre carbono activado; 17 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, que se aclaró con acetato de etilo (5 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa (Método 11) proporcionó 52 mg (0,14 mmol; 74 % en teoría) del compuesto del título.
30

LC-MS (Método 4): $T_r = 4,60$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 6H), 1,66 - 1,54 (m, 4H).

40 Ejemplo 16

N-((S)-Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il)quinolin-3-carboxamida



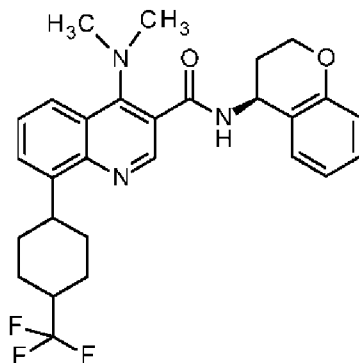
Una mezcla agitada de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (155 mg, 0,56 mmol) y carbonato sódico (149 mg, 1,41 mmol) se roció con nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6, 24 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-100 %) proporcionó 167 mg (0,34 mmol; 72 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 2,96$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,82 - 2,57 (m, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,75 - 1,57 (m, 1H).

Ejemplo 17

N-((S)-Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4-(trifluorometil)ciclohexil)quinolin-3-carboxamida



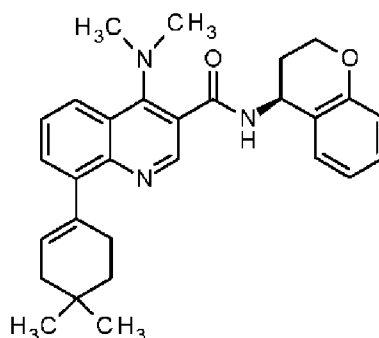
En una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de N-((S)-croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-il)quinolin-3-carboxamida (107 mg, 0,22 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió paladio (10 % sobre carbono activado; 23 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, que se aclaró con acetato de etilo (5 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa (Método 11) proporcionó 89 mg (0,18 mmol; 83 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $T_r = 4,38$ min; $m/z = 498$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,72 - 8,57 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 4,05 - 3,84 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,67 - 2,35 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 1,74 (m, 8H), 1,68 - 1,44 (m, 1H).

Ejemplo 18

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)quinolin-3-carboxamida



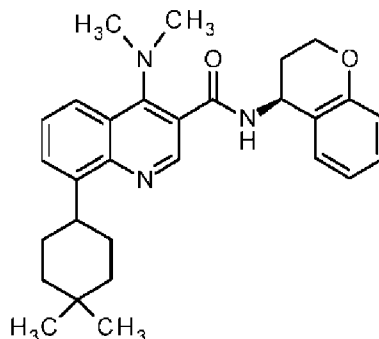
Una mezcla agitada de (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (133 mg, 0,56 mmol) y carbonato de sodio (149 mg, 1,41 mmol) se roció con nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Método 6, 24 g; heptano, acetato de etilo al 5 %-100 %) proporcionó 113 mg (0,25 mmol; 53 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $T_r = 3,03$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 20,5$ Hz, 1H), 5,29 - 5,20 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,61 (s, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 19

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4,4-dimetilciclohexil)quinolin-3-carboxamida



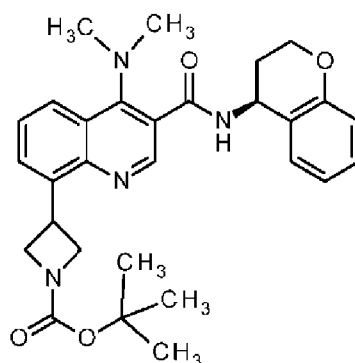
En una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de (S)-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)quinolin-3-carboxamida (65 mg, 0,14 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió paladio (10 % sobre carbono activado; 15 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, que se aclaró con acetato de etilo (5 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa (Método 11) proporcionó 51 mg (0,11 mmol; 78 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $T_r = 4,71$ min; $m/z = 458$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,35 (m, 4H), 1,00 (d, $J = 15,5$ Hz, 6H).

Ejemplo 20

(S)-3-(3-(Croman-4-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)quinolin-8-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



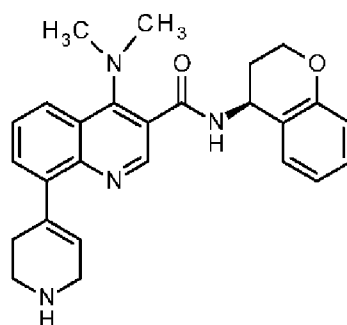
En un vial de 20 ml se desgasificó una mezcla de carbonato de sodio anhidro (99 mg, 0,938 mmol), (S)-8-bromo-N-(croman-4-il)-4-(dimetilamino)quinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,469 mmol), 3-bromoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (166 mg, 0,704 mmol), hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio (III) (5 mg, 0,005 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (0,145 ml, 0,469 mmol) mediante purga con argón. Se añadió 1,2-dimetoxietano (8,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). En un vial con tapón de rosca de 8 ml se desgasificó una mezcla de complejo de cloruro de níquel (II)-etilenglicol dimetil éter (4 mg, 0,019 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (5 mg, 0,019 mmol) mediante purga con argón. Se añadió 1,2-dimetoxietano (4,0 ml) (desgasificado mediante purga con nitrógeno). Esta mezcla se calentó suavemente con una pistola de calor y se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 5 min. Mediante una jeringa, se añadieron 2,0 ml de esta solución que contenía catalizador níquel a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se purgó con argón durante 5 min y posteriormente se agitó con irradiación con luz LED azul durante 18 h mientras se enfriaba con un ventilador. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa (Método 5; 40 g) y HPLC preparativa (Método 11) proporcionó 51 mg (0,102 mmol; 21 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $T_r = 4,04$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,29 - 5,22 (m, 1H), 4,58 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 4H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

25 Ejemplo 21

(S)-N-(Croman-4-il)-4-(dimetilamino)-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinolin-3-carboxamida



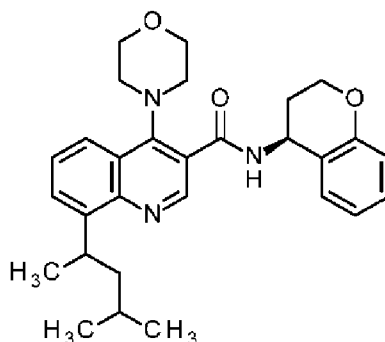
A una solución de (S)-4-(3-(croman-4-ilcarbamoil)-4-(dimetilamino)quinolin-8-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (497 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml, 51,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 10). Se obtuvieron 73 mg (0,16 mmol; 17 % en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 12): $T_r = 4,10$ min; $m/z = 429$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,26 (c, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,14 - 2,58 (m, 10H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

Ejemplo 22

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(4-metilpentan-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida



5

Un matraz se cargó con ácido 8-(4-metilpentan-2-il)-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxílico (0,12 g, 0,35 mmol), clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (78,1 mg, 0,42 mmol), N,N-diisopropiletilamina (90,6 mg, 0,70 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (21,4 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxi-1H-benzotriazol (23,7 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (67,2 mg, 0,35 mmol) en 8 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se mezcló con agua, la fase de diclorometano se separó, se secó mediante un cartucho de sulfato de sodio/gel de sílice y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente) para obtener el compuesto del título.

10

15 Rendimiento: 0,144 g (0,30 mmol, 87,2 % en teoría).

LC-MS (Método 17): $T_r = 1,44$ min, $m/z = 474$ (M+H)⁺.

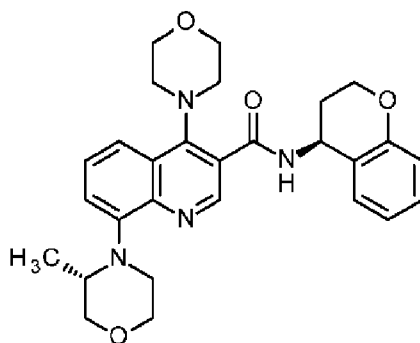
20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 - 9,15 (d, 1H, NH), 8,68 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (d, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,39 (d, 1H), 7,20 - 7,16 (t, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,81 - 6,79 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 4H), 3,25 - 3,23 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H), 1,24 - 1,21 (m, 3H), 0,85 - 0,82 (m, 6H).

Ejemplo 23:

25

N-[(4S)-3,4-Dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida



30

En una atmósfera de argón, se puso 8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]quinolin-3-carboxamida (80,0 mg, 192 μmol) junto con tolueno seco desgasificado (800 μl) en un recipiente para microondas. Posteriormente, *tert*-butilato de sodio (36,8 mg, 383 μmol), BINAP (23,9 mg, 38,3 μmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (12,3 mg, 13,4 μmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,5 mg, 13,4 μmol) y (3S)-3-metilmorfolina (95,0 mg, 939 μmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante aprox. 2 min. A continuación, el recipiente se cerró y se agitó a 100 °C durante aproximadamente 3 horas. Para el procesamiento, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DMSO/ACN con ácido fórmico acuoso 5 M. El producto obtenido se aisló por medio de HPLC preparativa y la concentración de las fracciones que contenían el producto.

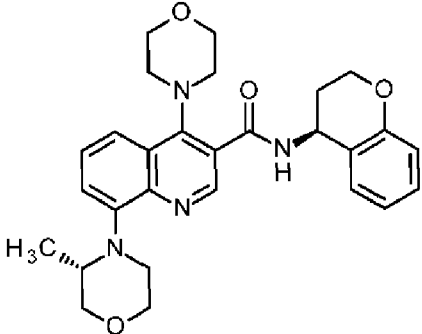
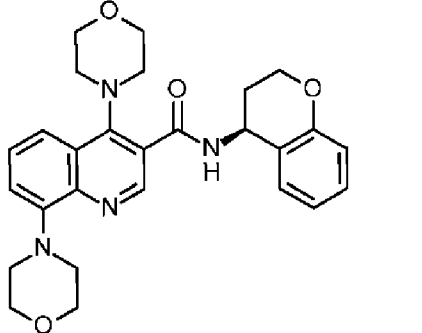
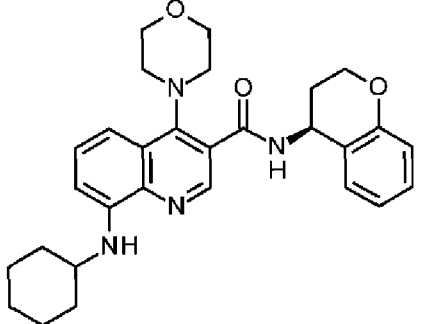
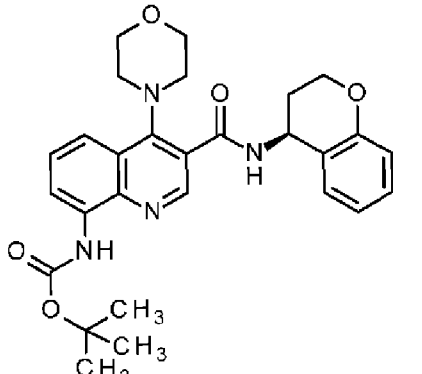
35

Rendimiento: 16,0 mg (97 % de pureza, 14 % en teoría)

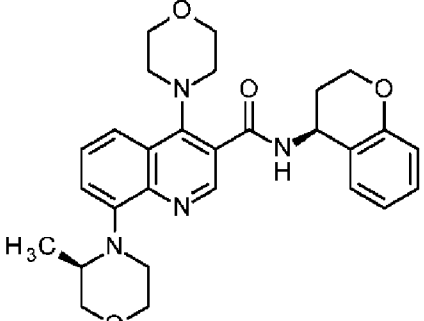
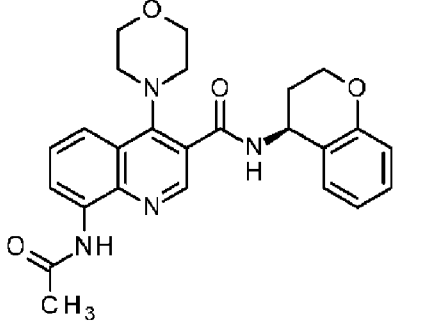
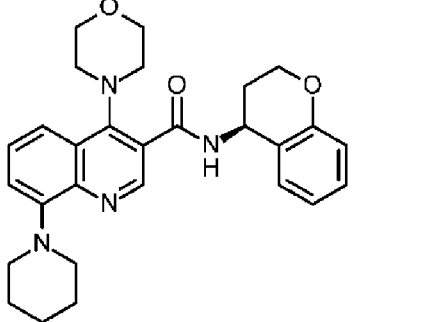
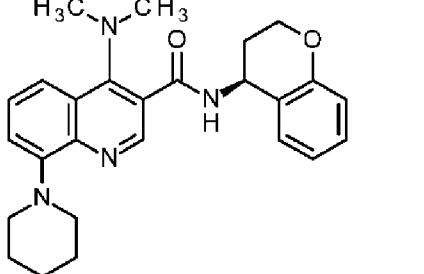
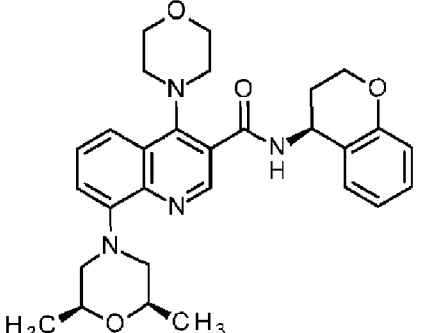
40

Los Ejemplos 24-49 enumerados en la siguiente tabla se prepararon de manera análoga.

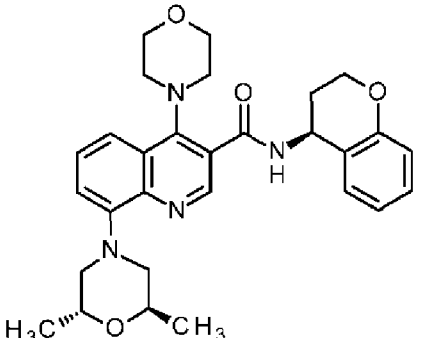
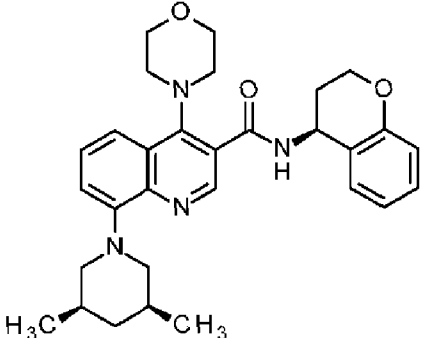
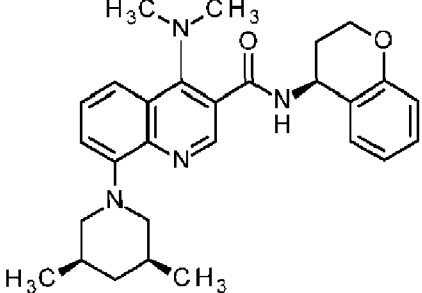
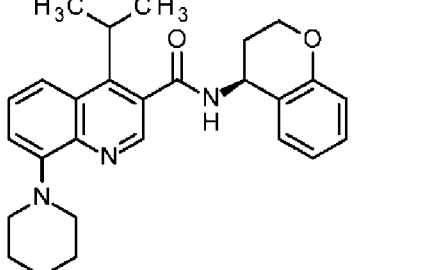
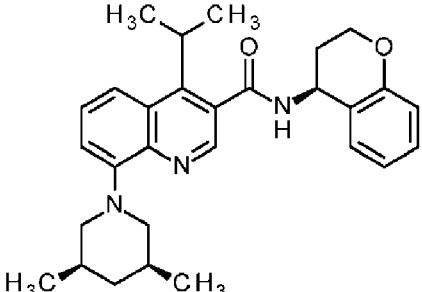
Datos experimentales para los Ejemplos N.º 23 a 49:

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
23	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): $T_r = 0,64$ min; MS (ESIpos): $m/z = 489$ [M+H] ⁺
24	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4,8-di(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		LC-MS (Método 18): $T_r = 0,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 475$ [M+H] ⁺
25	8-(ciclohexilamino)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		LC-MS (Método 18): $T_r = 1,27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 487$ [M+H] ⁺
26	{3-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilcarbamoi]-4-(morfolin-4-il)quinolin-8-il}carbamato de <i>tert</i> -butilo		Método de LC-MS 18): $T_r = 1,21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 505$ [M+H] ⁺

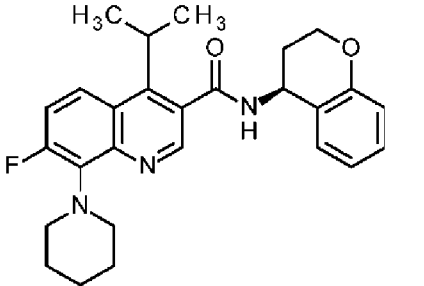
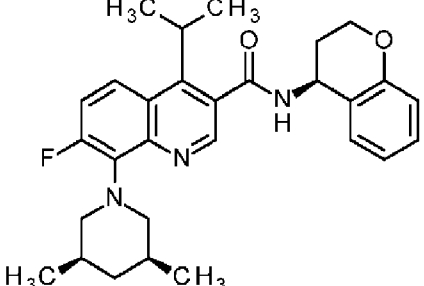
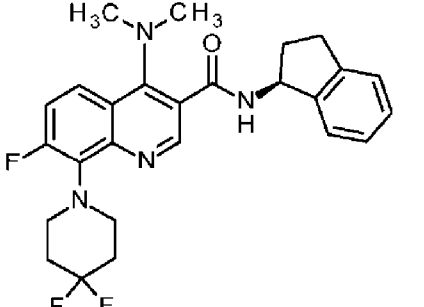
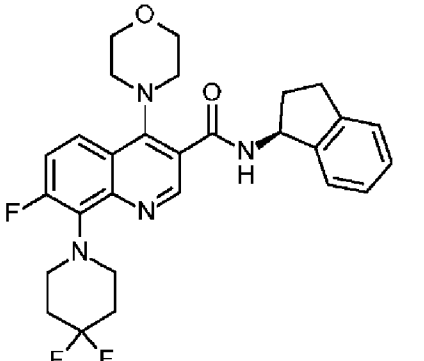
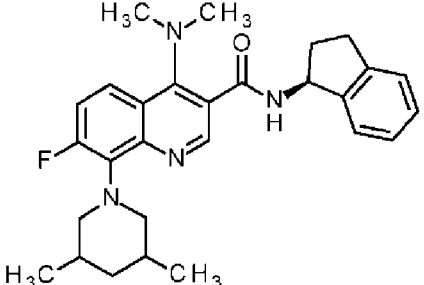
(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
27	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H] ⁺
28	8-(acetilamino)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H] ⁺
29	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(piperidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H] ⁺
30	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-8-(piperidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 431 [M+H] ⁺
31	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H] ⁺

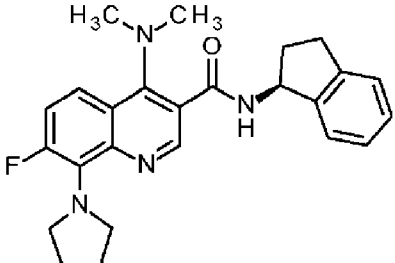
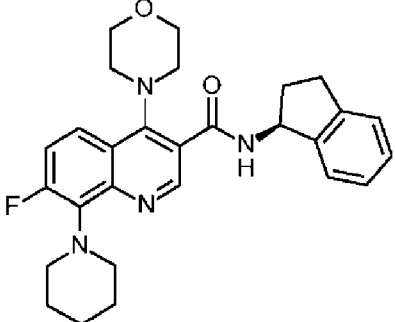
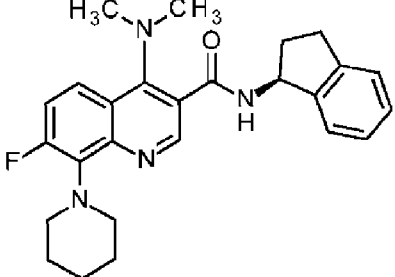
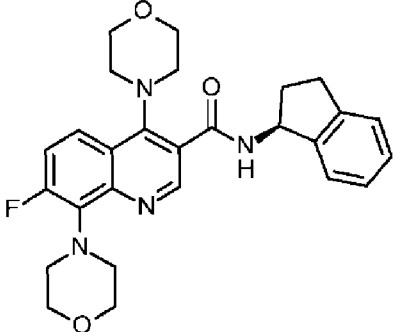
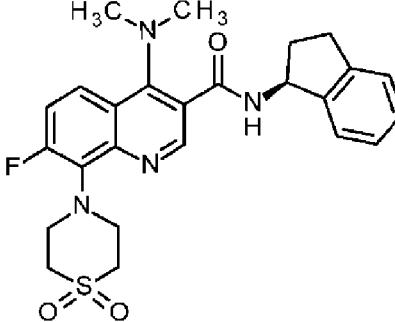
(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
32	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[[2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H] ⁺
33	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H] ⁺
34	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H] ⁺
35	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(piperidin-1-il)-4-(propan-2-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 430 [M+H] ⁺
36	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]-4-(propan-2-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H] ⁺

(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
37	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoro-8-(piperidin-1-il)-4-(propan-2-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H] ⁺
38	N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]-7-fluoro-4-(propan-2-il)quinolin-3-carboxamida		Método de LC-MS 18): Tr = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H] ⁺
39	8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoroquinolin-3-carboxamida		
40	8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		
41	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-8-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-fluoroquinolin-3-carboxamida		

(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
42	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-8-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		
43	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)-8-(piperidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		
44	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-8-(piperidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		
45	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-fluoro-4,8-di(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		
46	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-8-(1,1-dioxidotiormfolin-4-il)-7-fluoroquinolin-3-carboxamida		

(continuación)

N.º de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Datos de LC/MS
47	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-8-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		
48	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)-8-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-carboxamida		
49	N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-8-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)quinolin-3-carboxamida		

Datos de RMN para los Ejemplos N.º 23 a 49:

N.º de ejemplo	Datos de RMN
23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,149 (1,23), -0,008 (16,00), 0,008 (9,23), 0,147 (1,12), 0,814 (15,04), 0,830 (14,88), 2,076 (1,65), 2,209 (1,55), 2,327 (1,92), 2,366 (1,23), 2,670 (1,76), 2,710 (0,96), 2,897 (1,76), 2,927 (1,76), 3,230 (4,53), 3,419 (1,55), 3,442 (2,13), 3,508 (2,24), 3,519 (2,19), 3,536 (2,40), 3,546 (2,35), 3,705 (1,44), 3,726 (2,40), 3,747 (1,44), 3,817 (5,33), 3,830 (8,37), 3,879 (3,04), 3,906 (3,95), 3,931 (2,45), 4,254 (2,56), 4,273 (3,84), 4,281 (4,00), 4,444 (1,65), 5,271 (2,29), 5,291 (2,13), 6,787 (4,32), 6,808 (4,69), 6,920 (2,13), 6,939 (4,59), 6,957 (2,61), 7,156 (6,19), 7,174 (7,79), 7,191 (1,87), 7,360 (3,84), 7,379 (3,36), 7,472 (3,31), 7,492 (4,91), 7,511 (3,04), 7,802 (4,75), 7,822 (3,95), 8,601 (15,73), 9,117 (3,89), 9,138 (3,73).
24	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,150 (2,61), 0,146 (2,35), 2,082 (1,18), 2,207 (1,31), 2,327 (3,79), 2,366 (3,79), 2,668 (3,53), 2,709 (3,46), 3,241 (6,79), 3,832 (16,00), 4,277 (2,68), 5,262 (1,63), 5,754 (0,85), 6,790 (2,42), 6,810 (2,55), 6,924 (1,24), 6,944 (2,74), 6,963 (1,50), 7,121 (2,29), 7,140 (2,74), 7,157 (1,50), 7,178 (2,22), 7,374 (2,48), 7,392 (2,35), 7,462 (1,37), 7,481 (2,55), 7,502 (1,63), 7,773 (2,61), 7,793 (2,35), 8,605 (6,01), 9,118 (2,16), 9,139 (2,16).

ES 3 024 942 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	Datos de RMN
25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (2,73), 0,008 (1,93), 1,179 (0,49), 1,198 (0,51), 1,233 (1,94), 1,262 (2,77), 1,291 (3,90), 1,317 (3,62), 1,345 (2,23), 1,363 (2,10), 1,394 (3,37), 1,423 (2,73), 1,452 (0,92), 1,599 (1,80), 1,620 (1,38), 1,630 (1,56), 1,706 (3,39), 1,734 (2,69), 1,990 (3,24), 2,020 (3,18), 2,043 (1,64), 2,051 (1,44), 2,062 (1,46), 2,078 (2,03), 2,086 (1,72), 2,093 (1,21), 2,101 (0,85), 2,185 (0,81), 2,194 (1,32), 2,206 (1,81), 2,218 (1,76), 2,228 (1,68), 2,240 (1,15), 2,249 (0,88), 2,261 (0,57), 2,327 (0,45), 2,366 (0,45), 2,523 (1,55), 2,669 (0,50), 2,710 (0,47), 3,208 (1,81), 3,228 (5,00), 3,239 (11,11), 3,251 (11,58), 3,262 (5,55), 3,282 (2,17), 3,292 (1,60), 3,426 (3,90), 3,450 (4,66), 3,804 (9,56), 3,815 (16,00), 3,826 (9,07), 4,217 (0,77), 4,224 (1,01), 4,245 (2,96), 4,252 (2,35), 4,271 (3,55), 4,278 (3,38), 4,285 (2,55), 4,294 (2,58), 4,306 (0,86), 4,313 (0,99), 4,322 (0,70), 5,238 (1,20), 5,253 (2,73), 5,272 (2,77), 5,287 (1,22), 6,729 (2,58), 6,748 (2,75), 6,792 (5,08), 6,813 (5,63), 6,922 (2,52), 6,940 (5,34), 6,959 (3,13), 7,158 (2,57), 7,162 (2,76), 7,179 (4,36), 7,197 (2,12), 7,200 (2,15), 7,244 (2,64), 7,265 (3,75), 7,340 (4,48), 7,361 (9,85), 7,381 (7,03), 8,133 (0,47), 8,487 (15,01), 9,095 (4,74), 9,116 (4,66).
26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (0,63), 0,008 (0,48), 1,524 (16,00), 3,257 (0,64), 3,268 (1,52), 3,280 (1,60), 3,290 (0,81), 3,833 (1,23), 3,844 (2,03), 3,855 (1,17), 4,275 (0,44), 6,797 (0,65), 6,817 (0,73), 6,941 (0,70), 6,959 (0,41), 7,184 (0,57), 7,372 (0,60), 7,391 (0,56), 7,534 (0,45), 7,555 (0,82), 7,575 (0,57), 7,748 (0,76), 7,768 (0,61), 8,236 (0,67), 8,255 (0,64), 8,616 (2,26), 8,988 (1,43), 9,183 (0,63), 9,203 (0,62).
27	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,149 (0,89), -0,008 (8,64), 0,008 (7,63), 0,146 (0,86), 0,825 (16,00), 0,841 (16,00), 2,046 (1,20), 2,054 (1,25), 2,072 (6,00), 2,082 (1,87), 2,089 (1,58), 2,193 (1,27), 2,205 (1,66), 2,217 (1,63), 2,227 (1,54), 2,240 (1,03), 2,250 (0,86), 2,260 (0,55), 2,327 (0,65), 2,366 (0,50), 2,670 (0,60), 2,709 (0,46), 2,911 (1,85), 2,942 (1,97), 3,155 (2,25), 3,162 (2,35), 3,178 (3,29), 3,185 (3,38), 3,193 (3,74), 3,272 (4,08), 3,281 (3,98), 3,287 (4,32), 3,419 (1,39), 3,440 (2,33), 3,462 (1,32), 3,513 (2,30), 3,523 (2,42), 3,541 (2,59), 3,551 (2,57), 3,704 (1,42), 3,725 (2,61), 3,746 (1,63), 3,784 (1,90), 3,791 (1,68), 3,804 (4,44), 3,811 (4,49), 3,819 (5,33), 3,828 (6,04), 3,837 (5,37), 3,845 (4,56), 3,852 (4,39), 3,874 (3,77), 3,901 (4,01), 3,906 (4,65), 3,927 (2,64), 3,934 (2,42), 4,216 (0,65), 4,223 (0,82), 4,244 (2,64), 4,251 (2,21), 4,264 (4,10), 4,273 (4,08), 4,289 (2,30), 4,308 (0,82), 4,317 (0,55), 4,434 (1,78), 5,236 (1,10), 5,250 (2,49), 5,269 (2,47), 5,284 (1,06), 6,791 (4,49), 6,811 (4,94), 6,927 (2,23), 6,945 (4,73), 6,962 (2,78), 7,159 (6,55), 7,179 (8,16), 7,198 (1,92), 7,201 (1,90), 7,388 (4,13), 7,407 (3,77), 7,470 (3,36), 7,490 (5,25), 7,510 (3,21), 7,805 (5,01), 7,824 (4,29), 8,600 (15,28), 9,113 (4,27), 9,133 (4,17).
28	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): d [ppm] = 10,06 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,65-8,57 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,87-6,76 (m, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 4H), 3,35-3,24 (m, superpuesto por la señal de agua), 2,28-2,20 (m, 4H), 2,15-1,98 (m, 1H)
29	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,235 (0,45), 1,586 (3,37), 1,597 (3,13), 1,733 (6,82), 2,052 (1,01), 2,060 (1,07), 2,079 (1,12), 2,087 (1,67), 2,095 (1,43), 2,185 (0,65), 2,195 (1,12), 2,207 (1,43), 2,218 (1,39), 2,228 (1,29), 2,242 (0,81), 2,261 (0,43), 2,327 (0,49), 2,366 (0,54), 2,523 (2,05), 2,669 (0,58), 2,709 (0,60), 3,226 (15,82), 3,235 (16,00), 3,816 (7,98), 3,827 (12,36), 3,838 (7,60), 4,226 (0,54), 4,233 (0,69), 4,253 (2,30), 4,261 (2,10), 4,272 (3,49), 4,280 (4,00), 4,295 (2,14), 4,313 (0,69), 4,323 (0,45), 5,250 (0,96), 5,263 (2,15), 5,283 (2,17), 5,297 (0,94), 5,753 (1,29), 6,792 (3,87), 6,812 (4,33), 6,930 (1,99), 6,948 (4,13), 6,965 (2,44), 7,106 (3,75), 7,125 (4,14), 7,158 (2,05), 7,161 (2,19), 7,179 (3,51), 7,197 (1,77), 7,200 (1,76), 7,380 (3,62), 7,398 (3,35), 7,429 (2,90), 7,449 (4,65), 7,469 (2,88), 7,726 (4,49), 7,746 (3,76), 8,600 (13,83), 9,106 (3,69), 9,126 (3,62).
30	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (2,29), 1,585 (1,97), 1,739 (4,20), 2,037 (0,68), 2,045 (0,73), 2,072 (1,21), 2,085 (8,20), 2,165 (0,46), 2,176 (0,75), 2,188 (0,88), 2,199 (0,84), 2,210 (0,78), 3,033 (13,68), 3,093 (0,43), 3,197 (4,28), 4,227 (0,54), 4,248 (1,51), 4,256 (1,49), 4,267 (2,11), 4,274 (2,33), 4,288 (1,26), 5,230 (0,67), 5,245 (1,31), 5,264 (1,25), 5,279 (0,53), 5,753 (16,00), 6,793 (2,37), 6,812 (2,61), 6,918 (1,24), 6,937 (2,50), 6,956 (1,46), 7,156 (1,87), 7,178 (2,13), 7,195 (1,02), 7,357 (2,22), 7,375 (2,05), 7,401 (1,25), 7,421 (2,07), 7,442 (1,13), 7,706 (1,34), 7,726 (1,13), 8,132 (8,35), 8,543 (6,40), 9,050 (1,65), 9,070 (1,56), 12,720 (1,25).
31	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,118 (10,64), 1,132 (16,00), 1,146 (10,63), 2,050 (0,76), 2,058 (0,80), 2,085 (1,28), 2,093 (1,01), 2,192 (0,84), 2,204 (1,08), 2,216 (1,08), 2,226 (1,01), 2,239 (0,67), 2,348 (1,35), 2,376 (3,54), 2,402 (3,60), 2,430 (1,45), 3,199 (0,90), 3,228 (6,21), 3,239 (6,33), 3,269 (1,12), 3,767 (1,67), 3,799 (3,06), 3,821 (6,34), 3,831 (10,55), 3,842 (5,82), 3,870 (2,05), 3,890 (2,47), 3,909 (1,71), 4,230 (0,52), 4,250 (1,71), 4,258 (1,50), 4,270 (2,67), 4,279 (2,88), 4,294 (1,52), 4,312 (0,51), 5,243 (0,74), 5,257 (1,63), 5,277 (1,61), 5,291 (0,69), 6,793 (2,99), 6,813 (3,35), 6,928 (1,46), 6,946 (3,11), 6,964 (1,83), 7,110 (2,15), 7,129 (2,35), 7,163 (1,63), 7,180 (2,58), 7,198 (1,26), 7,381 (2,74), 7,400 (2,51), 7,450 (1,90), 7,470 (3,23), 7,490 (1,91), 7,765 (3,15), 7,785 (2,70), 8,611 (9,62), 9,125 (2,60), 9,146 (2,54).
32	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 1,248 (0,65), 1,255 (0,52), 1,263 (0,69), 1,413 (8,00), 1,429 (8,18), 1,584 (16,00), 2,287 (0,64), 2,375 (0,45), 2,388 (0,51), 2,400 (0,59), 2,411 (0,55), 3,151

ES 3 024 942 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	Datos de RMN
	(0,76), 3,167 (1,01), 3,180 (1,22), 3,195 (1,38), 3,213 (0,77), 3,304 (0,86), 3,311 (0,94), 3,324 (1,38), 3,331 (1,96), 3,367 (3,24), 3,376 (3,35), 3,388 (1,85), 3,488 (0,50), 3,753 (0,74), 3,771 (1,33), 3,782 (1,74), 3,793 (1,75), 3,802 (1,72), 3,816 (1,60), 3,825 (1,11), 3,840 (0,59), 4,191 (0,42), 4,220 (0,85), 4,244 (0,62), 4,290 (1,29), 4,359 (0,71), 4,372 (0,57), 4,386 (0,50), 5,386 (0,91), 5,403 (0,91), 6,877 (1,54), 6,898 (1,75), 6,931 (0,49), 6,949 (1,08), 6,966 (0,66), 7,070 (1,49), 7,089 (1,64), 7,210 (0,80), 7,229 (1,34), 7,307 (0,92), 7,324 (0,94), 7,337 (0,62), 7,413 (1,20), 7,433 (1,82), 7,453 (1,25), 7,466 (0,58), 7,483 (0,70), 7,769 (1,68), 7,790 (1,50), 8,962 (3,63).
33	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0,662 (0,58), 0,692 (1,77), 0,722 (1,91), 0,751 (0,67), 0,870 (9,62), 0,885 (16,00), 0,899 (10,02), 1,819 (1,27), 1,856 (1,45), 1,911 (1,68), 2,056 (0,81), 2,064 (0,84), 2,090 (1,25), 2,098 (1,10), 2,162 (1,48), 2,191 (4,52), 2,205 (1,58), 2,218 (4,61), 2,246 (1,76), 2,366 (0,42), 2,710 (0,43), 3,192 (0,79), 3,222 (6,90), 3,233 (7,20), 3,263 (0,97), 3,773 (1,49), 3,801 (3,25), 3,817 (6,71), 3,827 (10,93), 3,838 (6,38), 4,233 (0,57), 4,253 (1,71), 4,261 (1,64), 4,272 (2,70), 4,281 (3,10), 4,295 (1,67), 4,314 (0,55), 5,245 (0,73), 5,260 (1,67), 5,279 (1,70), 5,293 (0,75), 5,754 (1,31), 6,794 (3,07), 6,814 (3,47), 6,931 (1,54), 6,950 (3,25), 6,969 (1,91), 7,107 (2,85), 7,126 (3,19), 7,163 (1,73), 7,181 (2,70), 7,201 (1,33), 7,388 (2,83), 7,406 (2,59), 7,424 (2,07), 7,444 (3,47), 7,464 (2,03), 7,722 (3,44), 7,743 (2,92), 8,602 (9,44), 9,123 (2,80), 9,143 (2,76).
34	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: -0,008 (0,51), 0,008 (0,50), 0,713 (0,62), 0,744 (0,65), 0,917 (6,97), 0,933 (7,06), 2,102 (2,17), 2,214 (0,99), 2,222 (0,88), 2,242 (1,41), 2,250 (1,33), 2,269 (0,51), 2,278 (0,47), 3,074 (16,00), 3,730 (0,70), 4,233 (0,59), 4,239 (0,44), 4,255 (0,45), 4,338 (0,40), 5,299 (0,75), 5,377 (0,52), 5,395 (0,53), 6,864 (0,90), 6,884 (1,01), 6,920 (0,45), 6,939 (0,95), 6,957 (0,57), 7,166 (0,78), 7,187 (1,10), 7,210 (0,76), 7,320 (0,81), 7,339 (0,74), 7,391 (0,74), 7,411 (1,09), 7,431 (0,73), 7,641 (1,00), 7,662 (0,87), 8,024 (0,45), 8,042 (0,44), 9,095 (3,22).
35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (2,15), 0,008 (2,06), 1,474 (14,92), 1,492 (16,00), 1,500 (15,66), 1,518 (15,07), 1,592 (3,51), 1,604 (3,13), 1,741 (6,80), 2,014 (0,46), 2,030 (1,04), 2,039 (1,06), 2,049 (1,06), 2,057 (1,11), 2,065 (1,67), 2,073 (1,39), 2,081 (1,04), 2,165 (0,65), 2,175 (1,11), 2,187 (1,34), 2,198 (1,31), 2,209 (1,17), 2,223 (0,77), 2,242 (0,46), 2,327 (0,41), 2,669 (0,44), 3,217 (6,99), 3,230 (6,92), 3,746 (0,65), 3,764 (1,62), 3,781 (2,17), 3,800 (1,57), 3,817 (0,59), 4,218 (0,43), 4,226 (0,65), 4,245 (2,41), 4,256 (2,88), 4,268 (3,74), 4,273 (3,90), 4,283 (2,28), 4,301 (0,63), 5,261 (0,99), 5,276 (2,16), 5,296 (2,15), 5,310 (0,96), 5,754 (1,24), 6,781 (3,94), 6,783 (4,28), 6,801 (4,50), 6,803 (4,68), 6,921 (2,07), 6,923 (2,13), 6,939 (4,29), 6,942 (4,28), 6,958 (2,67), 6,961 (2,56), 7,136 (4,16), 7,153 (6,74), 7,171 (3,58), 7,188 (1,70), 7,192 (1,68), 7,348 (3,60), 7,367 (3,35), 7,464 (3,10), 7,485 (4,46), 7,505 (3,04), 7,843 (4,30), 7,864 (3,77), 8,143 (0,99), 8,653 (15,44), 9,041 (3,56), 9,062 (3,47).
36	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (2,57), 0,008 (1,61), 0,666 (0,55), 0,696 (1,50), 0,726 (1,61), 0,755 (0,60), 0,870 (8,88), 0,886 (16,00), 0,902 (8,59), 1,472 (9,21), 1,490 (9,95), 1,498 (9,58), 1,516 (8,91), 1,823 (1,04), 1,856 (1,03), 1,909 (1,28), 1,917 (1,29), 1,935 (1,22), 2,033 (0,69), 2,043 (0,70), 2,052 (0,68), 2,060 (0,71), 2,068 (1,06), 2,077 (0,85), 2,084 (0,64), 2,093 (0,42), 2,166 (1,66), 2,194 (3,16), 2,203 (2,03), 2,222 (1,87), 2,230 (2,71), 2,257 (1,08), 2,523 (1,81), 3,743 (1,48), 3,762 (1,85), 3,779 (2,91), 3,798 (1,37), 3,814 (1,26), 4,227 (0,44), 4,246 (1,58), 4,256 (2,00), 4,268 (2,37), 4,274 (2,35), 4,283 (1,37), 5,260 (0,66), 5,275 (1,36), 5,295 (1,29), 5,309 (0,58), 6,782 (2,38), 6,784 (2,53), 6,803 (2,68), 6,805 (2,71), 6,923 (1,30), 6,926 (1,31), 6,942 (2,61), 6,944 (2,55), 6,960 (1,59), 6,963 (1,49), 7,137 (2,55), 7,155 (4,11), 7,172 (2,14), 7,190 (1,03), 7,193 (0,99), 7,354 (2,17), 7,373 (2,00), 7,459 (1,91), 7,480 (2,65), 7,500 (1,77), 7,837 (2,62), 7,857 (2,26), 8,160 (0,89), 8,653 (9,19), 9,060 (2,22), 9,081 (2,13).
37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (2,48), 0,008 (2,67), 1,462 (14,75), 1,480 (16,00), 1,488 (15,81), 1,505 (14,91), 1,609 (3,03), 1,620 (3,60), 1,631 (2,97), 1,665 (6,60), 1,675 (7,09), 2,021 (1,01), 2,029 (1,06), 2,039 (1,12), 2,046 (1,12), 2,056 (1,61), 2,063 (1,36), 2,071 (1,01), 2,079 (0,65), 2,163 (0,63), 2,172 (1,04), 2,184 (1,39), 2,196 (1,36), 2,206 (1,28), 2,221 (0,82), 2,240 (0,44), 2,327 (0,74), 2,366 (0,49), 2,665 (0,57), 2,669 (0,74), 2,709 (0,52), 3,329 (10,68), 3,744 (0,65), 3,762 (1,66), 3,780 (2,24), 3,798 (1,64), 3,816 (0,63), 4,208 (0,52), 4,216 (0,74), 4,236 (2,37), 4,244 (2,07), 4,255 (3,79), 4,263 (4,06), 4,279 (2,15), 4,298 (0,71), 4,307 (0,46), 5,252 (0,95), 5,266 (2,18), 5,286 (2,21), 5,301 (0,95), 6,781 (4,14), 6,800 (4,58), 6,917 (2,02), 6,920 (1,99), 6,936 (4,31), 6,955 (2,59), 7,149 (2,10), 7,153 (2,24), 7,171 (3,52), 7,188 (1,66), 7,192 (1,64), 7,345 (3,63), 7,363 (3,38), 7,428 (2,75), 7,451 (3,33), 7,457 (3,13), 7,480 (2,92), 7,990 (2,59), 8,004 (2,75), 8,014 (2,64), 8,028 (2,48), 8,702 (13,19), 9,047 (3,57), 9,068 (3,52).
38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0,008 (1,59), 0,699 (0,49), 0,729 (1,45), 0,759 (1,55), 0,791 (0,43), 0,838 (15,21), 0,854 (16,00), 1,462 (8,90), 1,480 (9,88), 1,487 (9,67), 1,505 (9,01), 1,808 (1,36), 1,834 (2,39), 2,023 (0,65), 2,032 (0,70), 2,048 (0,71), 2,058 (1,04), 2,066 (0,88), 2,074 (0,64), 2,170 (0,69), 2,182 (0,90), 2,194 (0,86), 2,204 (0,81), 2,214 (0,52), 2,831 (0,80), 2,858 (2,30), 2,885 (2,29), 2,910 (0,79), 3,268 (2,26), 3,747 (0,41), 3,765 (1,03), 3,783 (1,37), 3,801 (1,00), 4,216 (0,45), 4,236 (1,49), 4,244 (1,34), 4,255 (2,29), 4,263 (2,54), 4,278 (1,36), 4,297 (0,43), 5,250 (0,63), 5,264 (1,38), 5,284 (1,39), 5,299 (0,62), 5,754 (2,13), 6,782 (2,60), 6,802 (2,87), 6,921 (1,26), 6,937 (2,67),

ES 3 024 942 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	Datos de RMN
	6,956 (1,59), 7,150 (1,34), 7,153 (1,39), 7,171 (2,20), 7,189 (1,08), 7,192 (1,06), 7,349 (2,37), 7,368 (2,19), 7,428 (1,62), 7,452 (2,04), 7,456 (1,93), 7,480 (1,74), 7,987 (1,51), 8,000 (1,61), 8,011 (1,53), 8,024 (1,42), 8,701 (8,12), 9,057 (2,32), 9,077 (2,28).
39	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9156 (0,9); 8,8875 (0,9); 8,6196 (3,2); 7,8932 (0,7); 7,8737 (0,8); 7,8618 (0,8); 7,8428 (0,8); 7,4445 (0,9); 7,4132 (1,5); 7,4077 (1,5); 7,3861 (0,9); 7,3762 (0,9); 7,2943 (0,4); 7,2777 (0,7); 7,2628 (1,4); 7,2471 (2,5); 7,2367 (1,5); 7,2285 (1,3); 7,2178 (1,0); 5,7524 (0,4); 5,5477 (0,8); 5,5211 (0,8); 3,4667 (2,7); 3,4511 (1,8); 3,3072 (13,0); 3,0122 (16,0); 2,9739 (0,5); 2,9576 (0,5); 2,9459 (0,5); 2,9114 (0,3); 2,8849 (0,7); 2,8583 (0,5); 2,8316 (0,3); 2,5462 (0,5); 2,5319 (0,9); 2,5049 (10,6); 2,4994 (13,3); 2,4940 (10,1); 2,1955 (0,5); 2,1765 (0,8); 2,1483 (1,1); 2,1298 (1,4); 2,1107 (1,0); 2,0838 (0,7); 2,0631 (0,5); 1,9634 (0,5); 1,9367 (0,5); 1,9218 (0,5); 1,8948 (0,4); -0,0005 (8,1)
40	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9156 (0,9); 8,8875 (0,9); 8,6196 (3,2); 7,8932 (0,7); 7,8737 (0,8); 7,8618 (0,8); 7,8428 (0,8); 7,4445 (0,9); 7,4132 (1,5); 7,4077 (1,5); 7,3861 (0,9); 7,3762 (0,9); 7,2943 (0,4); 7,2777 (0,7); 7,2628 (1,4); 7,2471 (2,5); 7,2367 (1,5); 7,2285 (1,3); 7,2178 (1,0); 5,7524 (0,4); 5,5477 (0,8); 5,5211 (0,8); 3,4667 (2,7); 3,4511 (1,8); 3,3072 (13,0); 3,0122 (16,0); 2,9739 (0,5); 2,9576 (0,5); 2,9459 (0,5); 2,9114 (0,3); 2,8849 (0,7); 2,8583 (0,5); 2,8316 (0,3); 2,5462 (0,5); 2,5319 (0,9); 2,5049 (10,6); 2,4994 (13,3); 2,4940 (10,1); 2,1955 (0,5); 2,1765 (0,8); 2,1483 (1,1); 2,1298 (1,4); 2,1107 (1,0); 2,0838 (0,7); 2,0631 (0,5); 1,9634 (0,5); 1,9367 (0,5); 1,9218 (0,5); 1,8948 (0,4); -0,0005 (8,1)
41	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9039 (0,9); 8,8769 (0,9); 8,5923 (3,2); 7,8235 (0,7); 7,8047 (0,8); 7,7923 (0,8); 7,7740 (0,8); 7,4222 (0,7); 7,4053 (1,0); 7,3961 (1,5); 7,3653 (0,9); 7,3585 (1,0); 7,3272 (0,8); 7,2622 (1,5); 7,2475 (2,5); 7,2367 (1,5); 7,2290 (1,3); 7,2179 (1,0); 5,5455 (0,7); 5,5198 (0,8); 3,3949 (0,3); 3,3723 (0,4); 3,3049 (28,6); 3,2822 (1,2); 3,2566 (1,0); 2,9994 (16,0); 2,9574 (0,5); 2,9457 (0,5); 2,9084 (0,7); 2,8849 (1,0); 2,8575 (1,3); 2,8290 (0,7); 2,5441 (0,8); 2,5054 (31,1); 2,4997 (40,2); 2,4941 (29,6); 1,9870 (0,5); 1,9649 (0,5); 1,9389 (0,5); 1,9241 (0,5); 1,9100 (0,3); 1,8960 (0,6); 1,8683 (0,6); 1,8353 (1,1); 1,8001 (0,7); 1,2352 (0,5); 1,1142 (0,4); 1,0903 (0,6); 0,8574 (6,9); 0,8359 (6,7); 0,8049 (0,4); 0,7550 (0,6); 0,7146 (0,6); -0,0004 (30,6)
42	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9124 (0,8); 8,8851 (0,8); 8,5171 (3,2); 7,6324 (0,7); 7,6142 (0,7); 7,6013 (0,9); 7,5834 (0,8); 7,4049 (0,6); 7,3892 (0,8); 7,3758 (0,8); 7,3536 (0,9); 7,3225 (0,8); 7,3102 (0,9); 7,2793 (1,3); 7,2627 (1,3); 7,2464 (2,4); 7,2360 (1,4); 7,2281 (1,2); 7,2170 (1,0); 5,5484 (0,7); 5,5221 (0,7); 3,7060 (2,4); 3,3059 (11,9); 2,9935 (16,0); 2,9574 (0,5); 2,9448 (0,4); 2,8831 (0,7); 2,8570 (0,5); 2,5706 (0,4); 2,5574 (0,5); 2,5445 (0,8); 2,5056 (15,9); 2,5001 (19,9); 2,4947 (14,0); 1,9877 (0,7); 1,9633 (0,6); 1,9248 (1,8); 1,9038 (3,8); 1,8948 (2,1); 1,8822 (1,4); 0,0001 (11,5)
43	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 13,5391 (0,9); 12,7799 (0,8); 12,6671 (0,8); 8,9828 (4,5); 8,9541 (4,5); 8,6460 (16,0); 7,8811 (3,5); 7,8623 (3,8); 7,8495 (3,9); 7,8303 (3,2); 7,4452 (6,0); 7,4305 (4,9); 7,4151 (8,0); 7,3756 (3,5); 7,2671 (9,0); 7,2547 (13,9); 7,2441 (9,0); 7,2253 (5,4); 5,5830 (1,5); 5,5579 (4,0); 5,5321 (3,8); 5,5053 (1,6); 4,1697 (0,9); 4,1124 (0,8); 4,0408 (1,2); 4,0169 (1,3); 3,9946 (0,8); 3,9481 (0,8); 3,8198 (15,8); 3,7633 (0,8); 3,4304 (0,9); 3,3721 (3,2); 3,3312 (17,0); 3,3050 (132,2); 3,2238 (14,5); 3,0442 (1,5); 2,9811 (3,0); 2,9671 (2,6); 2,9540 (2,4); 2,9177 (1,9); 2,8934 (3,5); 2,8684 (2,6); 2,8425 (2,3); 2,8133 (1,4); 2,7597 (0,8); 2,7249 (2,2); 2,6771 (0,9); 2,6659 (1,2); 2,6596 (1,5); 2,5056 (207,5); 2,5001 (249,4); 2,2692 (1,7); 1,9878 (4,7); 1,9766 (2,6); 1,9492 (3,1); 1,9327 (2,2); 1,9064 (2,2); 1,7620 (1,0); 1,6623 (11,0); 1,1982 (1,3); 1,1743 (2,1); 1,1513 (1,2); 0,0000 (138,4)
44	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,8999 (0,8); 8,8724 (0,8); 8,5964 (3,2); 7,8277 (0,7); 7,8093 (0,7); 7,7966 (0,8); 7,7779 (0,8); 7,4140 (0,7); 7,3977 (1,5); 7,3864 (0,9); 7,3664 (0,9); 7,3598 (1,0); 7,3286 (0,8); 7,2934 (0,4); 7,2621 (1,5); 7,2482 (2,4); 7,2377 (1,5); 7,2298 (1,2); 7,2183 (1,0); 5,5497 (0,7); 5,5242 (0,7); 3,3060 (22,2); 3,0788 (0,5); 3,0626 (0,6); 3,0416 (0,6); 3,0259 (0,7); 3,0003 (16,0); 2,9748 (0,7); 2,9556 (0,5); 2,9461 (0,5); 2,9128 (0,4); 2,8858 (0,7); 2,8599 (0,5); 2,5056 (26,4); 2,5001 (32,2); 2,4947 (22,7); 1,9877 (1,0); 1,9630 (0,5); 1,9372 (0,5); 1,9234 (0,4); 1,8946 (0,4); 1,6552 (2,0); 1,4688 (0,4); 1,4557 (0,4); 1,1744 (0,5); -0,0001 (18,4)
45	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9980 (4,4); 8,9690 (3,5); 8,6622 (16,0); 7,9318 (3,0); 7,9132 (3,4); 7,9017 (3,6); 7,8817 (3,3); 7,4799 (3,8); 7,4415 (6,7); 7,4292 (4,3); 7,4112 (6,2); 7,2678 (8,8); 7,2550 (12,8); 7,2433 (8,1); 7,2260 (4,6); 5,7524 (2,4); 5,5779 (1,5); 5,5568 (4,2); 5,5312 (3,6); 5,5056 (1,5); 3,8232 (13,8); 3,7752 (10,7); 3,7603 (14,0); 3,7445 (11,4); 3,3952 (13,1); 3,3047 (272,9); 3,2806 (8,9); 3,2450 (10,3); 3,2303 (12,3); 3,0344 (1,6); 2,9827 (2,6); 2,9633 (2,3); 2,9551 (2,4); 2,9183 (2,1); 2,8914 (3,8); 2,8682 (2,4); 2,8386 (1,9); 2,7259 (2,4); 2,6253 (1,3); 2,5054 (285,4); 2,4996 (373,0); 2,4940 (271,6); 2,2715 (1,8); 1,9737 (2,6); 1,9496 (2,3); 1,9362 (2,0); 1,9081 (2,2); 1,2349 (3,0); 0,1933 (1,2); -0,0004 (275,0); -0,1979 (1,5)
46	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9354 (0,9); 8,9080 (1,0); 8,6466 (3,4); 7,9372 (0,7); 7,9181 (0,8); 7,9058 (0,8); 7,8866 (0,8); 7,4754 (0,9); 7,4403 (1,2); 7,4076 (1,3); 7,3882 (0,8); 7,2947 (0,4); 7,2642 (1,6); 7,2492 (2,6); 7,2391 (1,6); 7,2307 (1,4); 7,2195 (1,1); 5,5475

(continuación)

N.º de ejemplo	Datos de RMN
	(0,8); 5,5200 (0,8); 3,7522 (2,4); 3,3057 (14,1); 3,2801 (2,9); 3,0205 (16,0); 2,9885 (0,7); 2,9761 (0,6); 2,9589 (0,6); 2,9477 (0,5); 2,9120 (0,4); 2,8866 (0,7); 2,8605 (0,5); 2,8335 (0,4); 2,5051 (19,5); 2,4994 (24,5); 2,4942 (18,3); 1,9872 (1,4); 1,9656 (0,5); 1,9387 (0,5); 1,9239 (0,5); 1,8973 (0,4); 1,1979 (0,4); 1,1740 (0,7); 1,1504 (0,3); -0,0005 (16,4)
47	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9144 (0,9); 8,8870 (0,9); 8,6095 (3,2); 7,8816 (0,7); 7,8628 (0,8); 7,8503 (0,8); 7,8316 (0,8); 7,4308 (0,9); 7,4138 (0,7); 7,3995 (1,6); 7,3928 (1,5); 7,3612 (0,8); 7,2936 (0,4); 7,2787 (0,7); 7,2625 (1,5); 7,2478 (2,6); 7,2374 (1,6); 7,2294 (1,3); 7,2181 (1,1); 5,7526 (0,4); 5,5489 (0,8); 5,5223 (0,7); 3,7709 (2,2); 3,7566 (3,0); 3,7410 (2,4); 3,3988 (2,3); 3,3876 (2,7); 3,3070 (8,5); 3,0487 (0,8); 3,0086 (16,0); 2,9880 (0,7); 2,9749 (0,6); 2,9566 (0,5); 2,9456 (0,4); 2,9119 (0,3); 2,8853 (0,7); 2,8582 (0,5); 2,5474 (0,5); 2,5331 (0,6); 2,5054 (7,8); 2,4996 (9,8); 2,4940 (7,3); 1,9634 (0,5); 1,9362 (0,5); 1,9217 (0,4); 1,8947 (0,4); 1,2341 (0,6); -0,0003 (6,6)
48	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9991 (3,5); 8,9712 (3,4); 8,5572 (13,3); 7,6812 (2,5); 7,6631 (3,0); 7,6504 (3,1); 7,6323 (2,9); 7,4300 (2,5); 7,4176 (3,3); 7,3982 (4,8); 7,3667 (3,0); 7,3538 (3,5); 7,3232 (2,9); 7,2966 (1,5); 7,2787 (3,1); 7,2657 (6,7); 7,2531 (10,4); 7,2418 (6,5); 7,2359 (4,7); 7,2233 (4,0); 5,5809 (1,1); 5,5555 (3,0); 5,5291 (2,8); 5,5025 (1,0); 4,0413 (0,7); 4,0178 (0,7); 3,8269 (8,6); 3,8138 (11,6); 3,7986 (8,6); 3,7247 (10,1); 3,3674 (0,4); 3,3069 (37,9); 3,2363 (8,8); 3,2243 (10,6); 3,0468 (0,7); 3,0323 (0,8); 3,0163 (1,0); 2,9932 (1,8); 2,9808 (1,9); 2,9637 (1,9); 2,9518 (1,6); 2,9185 (1,3); 2,8903 (2,7); 2,8637 (1,8); 2,8380 (1,3); 2,8111 (0,8); 2,7256 (0,4); 2,6183 (0,4); 2,5863 (1,3); 2,5601 (2,4); 2,5455 (3,2); 2,5114 (26,8); 2,5058 (45,9); 2,4999 (55,7); 2,4942 (39,4); 2,2706 (0,3); 2,0034 (1,0); 1,9877 (3,5); 1,9755 (2,2); 1,9485 (3,0); 1,9266 (7,1); 1,9051 (16,0); 1,8832 (5,8); 1,1983 (0,8); 1,1746 (1,6); 1,1507 (0,7); 0,8582 (0,4); 0,8365 (0,4); 0,0000 (34,5); -0,0110 (1,9)
49	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) Lista de picos de RMN: δ [ppm]: 8,9869 (2,2); 8,9589 (2,4); 8,6436 (8,0); 7,8773 (1,5); 7,8583 (1,7); 7,8458 (1,9); 7,8272 (1,8); 7,4438 (2,9); 7,4218 (2,2); 7,4129 (2,5); 7,4064 (2,5); 7,3743 (1,7); 7,2980 (1,0); 7,2662 (4,4); 7,2541 (6,7); 7,2425 (4,0); 7,2247 (2,4); 5,5798 (0,7); 5,5544 (1,8); 5,5291 (1,8); 5,5014 (0,7); 4,0562 (0,4); 4,0411 (0,7); 4,0172 (0,6); 3,8207 (7,4); 3,8049 (5,4); 3,3047 (61,5); 3,2803 (4,4); 3,2274 (6,6); 3,0326 (0,6); 2,9942 (1,2); 2,9807 (1,3); 2,9635 (1,2); 2,9519 (1,2); 2,8925 (3,0); 2,8638 (3,3); 2,8381 (1,6); 2,7254 (0,5); 2,5888 (0,7); 2,5606 (1,3); 2,5460 (1,9); 2,5051 (72,7); 2,4996 (92,8); 2,4942 (69,0); 2,4359 (0,5); 2,4155 (0,5); 2,4005 (0,4); 2,3702 (0,3); 2,2708 (0,7); 1,9873 (2,2); 1,9759 (1,3); 1,9496 (1,3); 1,9353 (1,1); 1,9080 (1,4); 1,8357 (2,7); 1,8031 (1,8); 1,1975 (0,4); 1,1740 (1,0); 1,1506 (0,5); 0,9916 (0,4); 0,8585 (16,0); 0,8371 (15,3); 0,7600 (1,6); 0,7408 (0,5); 0,7198 (1,5); 0,6808 (0,5); 0,1944 (0,3); -0,0004 (65,6); -0,1991 (0,4)

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayan más de una vez, los datos se informan como valores promedio o como mediana de valores, en donde

- el valor promedio, también conocido como valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de pruebas, y
- 10 • la media de valores representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en los siguientes ensayos:

20 **Ensayo *in vitro* 1: Slo-1a de *C. elegans* - Acción en una estirpe celular recombinante de *C. elegans***

Generación de una estirpe de células CHO estable de *C. elegans*

25 Se obtuvo una estirpe de células CHO de la ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plasmídico para expresar Slo-1a de *C. elegans* (número de acceso AAL28102), las células CHO se pasaron hasta una confluencia del 40 % antes de añadir la solución de transfección al cultivo celular. La solución de transfección incluía 300 µl de OptiMEM (Life Technologies, N.º: 31985), 2 µl (= 6 µg) de ADN plasmídico que contenía el gen Slo 1a de *C. elegans* y 9 µl de FugeneHD (Promega, N.º: E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio de transfección se intercambió por el medio de selección que contenía G418 adicional (2 mg/ml,

Invitrogen, N.º: 10131) y las células se sembraron en placas de 384 pocillos (300 células/pocillo). Después de algunas semanas, las células supervivientes restantes se ensayaron con un colorante sensible a la tensión (kit de ensayo de potencial de membrana, Molecular Devices N.º: R8034) para determinar la expresión del canal K⁺. Los clones celulares positivos se purificaron mediante la técnica de dilución limitada. Para ello, el clon con la señal más alta y fuerte en el ensayo de colorante sensible a la tensión se subclonó (incubó) adicionalmente en placas de 384 pocillos (0,7 células/pocillo) para obtener la pureza clonal. Esto generó una estirpe de células CHO estable final que expresaba Slo-1a de *C. elegans*.

Condiciones de los cultivos celulares

Las células se cultivaron a 37 °C y con CO₂ al 5 % en MEMalpha con Gutamax I (Invitrogen, N.º: 32571), complementado con suero bovino fetal al 10 % (v/v) inactivado por calor (Invitrogen, N.º: 10500), G418 (1 mg/ml, Invitrogen, N.º: 10131). Las células se separaron usando Accutase (Sigma, N.º: A6964).

Mediciones del potencial de membrana

Las pruebas de compuestos de laboratorio se realizaron en placas de microvaloración de 384 pocillos (MTP, Greiner, N.º: 781092). Se sembraron 8000 células/pocillo en MTP de 384 pocillos y se cultivaron durante 20 a 24 horas a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Después de eliminar el medio de cultivo celular, las células se lavaron una vez con tyrode (NaCl 150 mM, KCl 0,3 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4) y a continuación se cargaron con el colorante sensible a la tensión del kit de ensayo de potencial de membrana diluido en tyrode durante 1 h a temperatura ambiente.

Después de iniciar la medición de la fluorescencia usando un FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 nm, Em. 565-625 nm), se añadieron los compuestos de prueba seguido de la adición de KCl tyrode (concentración final del ensayo: KCl 70 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4, incluido el colorante sensible a la tensión). La medición se completó después de 7 minutos.

Estadísticas

Los datos se evaluaron usando el software ActivityBase XLfit (IDBS) para el ajuste de curvas y el cálculo de la concentración efectiva media máxima (CE₅₀) y se expresan como logaritmo decádico negativo (pE₅₀).

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE₅₀ >5,3-6,5 para: 2, 4, 5, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 32, 46, 47.

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE₅₀ >6,5-7,5 para: 1, 6, 9, 10, 13, 18, 19, 29, 30, 31, 35, 42, 45.

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE₅₀ >7,5-8,5 para: 3, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 22, 25, 26, 36, 37, 39, 40, 41, 43, 44, 48.

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE₅₀ >8,5 para: 8, 33, 34, 38, 49.

Ensayo in vitro 2: Microfilarias de *Dirofilaria immitis* (DIROIM L1)

Se añadieron ≥250 microfilarias de *Dirofilaria immitis*, con sangre recién purificada, a los pocillos de una placa de microvaloración que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de respuesta a la concentración por duplicado. Se usaron larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las larvas se evaluaron después de 72 h de incubación con el compuesto. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación con el control negativo. Basándose en la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de respuesta a la concentración, así como los valores de CE₅₀.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <0,1 ppm: 8, 12, 14, 15, 17, 22, 26, 29, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 43, 49.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <1 ppm: 3, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 16, 19, 27, 30, 32, 34, 39, 41, 44, 45, 48.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <10 ppm: 1, 2, 4, 5, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 28, 31, 42, 46, 47.

Ensayo in vitro 3: *Dirofilaria immitis* (DIROIM L4)

Se añadieron 10 larvas de tercer estadio de *Dirofilaria immitis*, recién aisladas de su vector (hospedador intermedio), a los pocillos de una placa de microvaloración que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de respuesta a la concentración por duplicado. Se usaron larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las larvas se evaluaron después de 72 h de incubación con el compuesto. Dentro de estas 72 h de incubación, la mayoría de las larvas en el control negativo mudan a larvas de cuarto estadio. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación

con el control negativo. Basándose en la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de respuesta a la concentración, así como los valores de CE₅₀.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <0,1 ppm: 15, 22, 33, 34, 37, 38, 40, 43, 49.

5

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <1 ppm: 18.

Ensayo in vitro 4: Litomosoides sigmodontis (LTMOSI L3)

10 Se añadieron 10 larvas de tercer estadio de *Litomosoides sigmodontis*, recién aisladas de la cavidad pleural de un roedor infectado, a pocillos de una placa de microvaloración que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de respuesta a la concentración por duplicado. Se usaron larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las larvas se evaluaron después de 72 h de incubación con el compuesto. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación con el control negativo. Basándose en la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de respuesta a la concentración, así como los valores de CE₅₀.

15

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue <0,1 ppm: 15, 22, 40, 49.

20 **Ejemplo de formulación**

Las formulaciones de ejemplo consistían en el principio activo en Transcutol al 10 %, Cremophor EL al 10 % y solución salina isotónica al 80 %. Primero, el principio activo se disolvió en Transcutol. Después de la solución en Transcutol, se añadieron cremophor y solución salina isotónica. Estas formulaciones se usaron como formulaciones de servicio en los siguientes ensayos *in vivo*.

25

Un ejemplo de una formulación de acuerdo con la presente invención es el siguiente Ejemplo de formulación F1. En el mismo, la sustancia activa se disolvió en Transcutol para formar una solución madre A. A continuación, se tomaron 0,100 ml de esta solución madre A y se añadieron 0,100 ml de Cremophor EL y 0,800 ml de solución salina isotónica. La formulación líquida resultante (Ejemplo de formulación F1) tenía un volumen de 1 ml.

30

Solución madre A:

4,0 mg Compuesto de ejemplo de la presente invención,
0,100 ml Transcutol.

35

Ejemplo de formulación F1:

0,100 ml solución madre A,
0,100 ml Cremophor EL y
0,800 ml solución salina isotónica.

40 **Ensayo in vivo**

Haemonchus contortus/Trichostrongylus colubriformis/jerbo

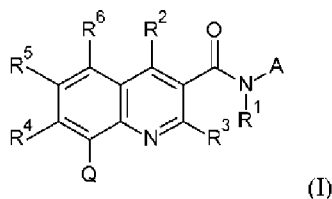
45 Los jerbos, infectados experimentalmente con *Hemonchus ylo Trichostrongylus*, se tratan una vez durante la prepatencia tardía. Los compuestos de prueba se formulan como soluciones o suspensiones y se aplican por vía oral o intraperitoneal. Para ambas aplicaciones se usa la misma formulación de servicio. El volumen de aplicación asciende normalmente a 20 ml/kg como máximo. A modo de ejemplo, se trata un jerbo con 40 g de peso corporal con 0,200 ml de la formulación del ejemplo de formulación F1. Esto corresponde a un tratamiento con 20 mg/kg de peso corporal.

50 La eficacia se determina por grupo como reducción del recuento de gusanos en el estómago y el intestino delgado, respectivamente, después de la necropsia en comparación con el recuento de gusanos en un grupo de control infectado y tratado con placebo.

Se puede determinar la actividad de ≥70 % o superior con el tratamiento dado.

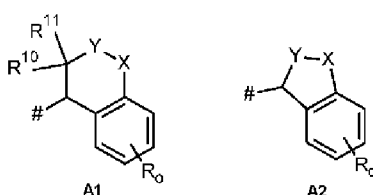
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

A es A1 o A2,



o es 0, 1, 2, 3 o 4,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸, o

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- y -SO₂-O-,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, NH₂-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-NH-alquil C₁-C₄-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂; -NR¹²R¹³-, -OR¹⁴-, -SR¹⁵-, -S(O)R¹⁵-, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente

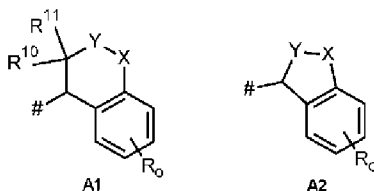
del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o R⁷ y R⁸ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-; heterocicli-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo

átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

5 -Q se selecciona del grupo que consiste en
 -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

A es A1 o A2,



o es 0, 1, 2, 3 o 4,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸, o

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-,

-SO₂-NR⁹- y -SO₂-O-,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, NH₂-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-NH-alquil C₁-C₄-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclicil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄,

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

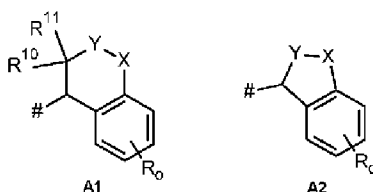
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

A es A1 o A2,



5

o es 0, 1 o 2,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, ciano, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

10 X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

15 hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está

25 opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

30 -R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

35 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

40 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

R¹¹ es hidrógeno,

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

45 hidrógeno, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-C(O)-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O); heterocicloalquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los

50 cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6

60 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆; y heterocicliil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

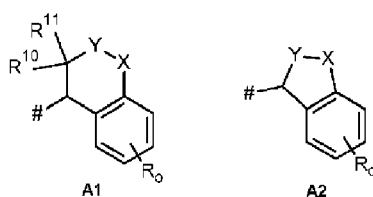
Q se selecciona del grupo que consiste en

-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄)₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros en donde, cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

A es A1 o A2,



o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

5 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

10 hidrógeno, halógeno, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴; -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄

o cicloalqueno C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y -C(O)-NH₂; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10

miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales

15 está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-,

haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi-alquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-, -NH₂, -

N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene

20 de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene

de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene

de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,

R¹¹ es hidrógeno,

30 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de

los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

que consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo

35 C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄,

-SO₂-alquilo C₁-C₄ y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-; heterocicloalquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclo se

selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo

de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que

tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄; fenilo y benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está

40 opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los

45 cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

-R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2

o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi

50 C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆; y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo que consiste en -OH y -COOH; y heteroarilo de 6 miembros,

Q se selecciona del grupo que consiste en

55 -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-

C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆,

cicloalqueno C₃-C₁₀, alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-

60 C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-

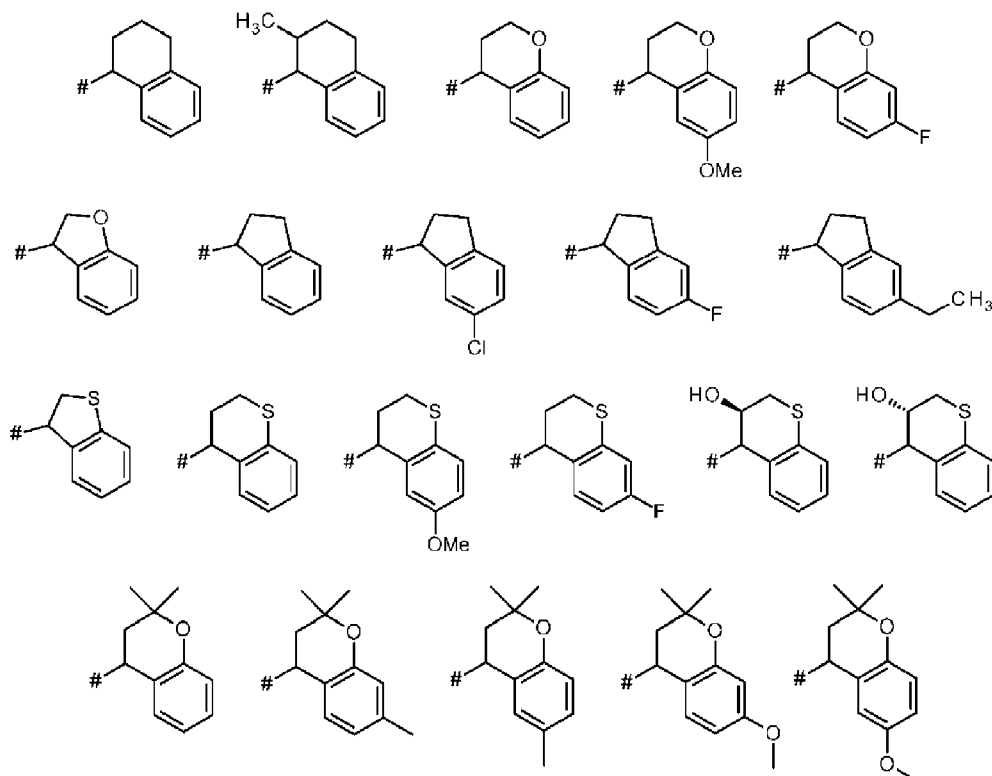
C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-

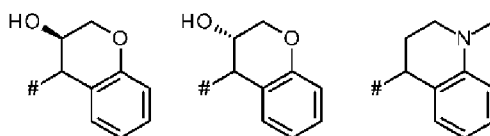
NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquil C₁-C₄, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquil C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros y heteroespirocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en





R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, -NR¹²R¹³, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;

5 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, propenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, etoxi-C(O)- y -C(O)-NH₂; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que
 10 consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes
 15 seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, -OH, oxo, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂, pirrolidina,

R³ es hidrógeno, cloro, -OH, metilo o metoxi,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

20 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi,

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH-C(O)-metilo, metoxi;

25 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *tert*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NMe₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, NMe₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-; heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente
 30 seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

35 metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y piridina,

40 Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(CH₃), -NH-ciclohexilo, CH₃-C(O)-NH-, (CH₃)₃C-O-C(O)-NH-, -N(CH₃)₂, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, alilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, 3-metil-but-1-inilo,

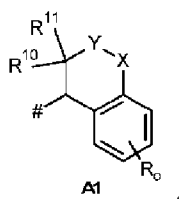
45 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₄-C(O)-, haloalquil C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, haloalcoxi C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico unido a C o N seleccionado del grupo de oxetano, azetidina, tietano, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina tetrahidropirano y tetrahidropiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste
 50 en flúor, cloro, -OH, oxo, -COOH, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, metilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde:

55

A es A1



o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

5 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo y morfolin-4-ilo;

10 R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

15 Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *terc*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-

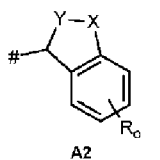
20 dimetilpiperidin-1-ilo,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde:

25

A es A2



30 o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

35 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo, isopropilo y morfolin-4-ilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

40 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

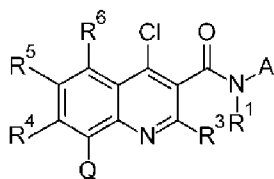
Q se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiormorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo y 4,4-difluoropiperidin-1-ilo;

45 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde, en la definición del sustituyente R², se excluye el significado de hidrógeno.

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N**:

50

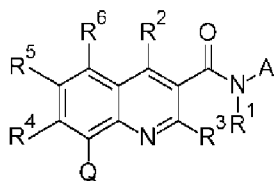


1N,

5 en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, reaccione con un compuesto de fórmula general 1F:



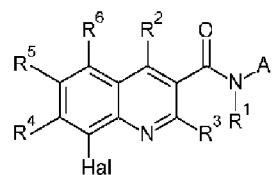
10 en la que R² es NR¹²R¹³, OR¹⁴ o SR¹⁵, cada uno como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

15 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1T:

20



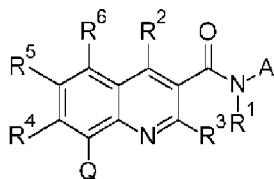
1T,

25 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y en la que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, reaccione con un compuesto de fórmula general 1H:

30



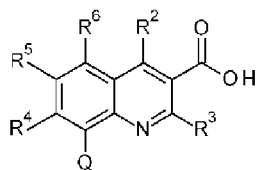
30 en la que Q es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

35 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1W:

ES 3 024 942 T3



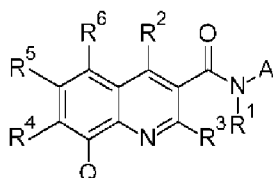
1W,

5 en la que Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, reaccione con un compuesto de fórmula general 1M:



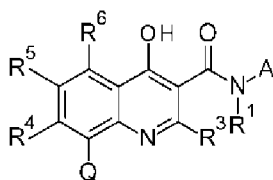
1M,

10 en la que R¹ y A son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

15 en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1X:



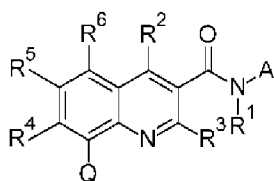
1X,

20 en la que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, reaccione con un compuesto de fórmula general 1Y:

25 R^2H 1Y,

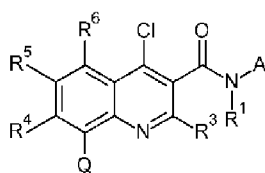
30 en la que R² es OR¹⁴ como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dando así un compuesto de fórmula general (I):

ES 3 024 942 T3



(I),

5 en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R² es OR¹⁴ como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N**:

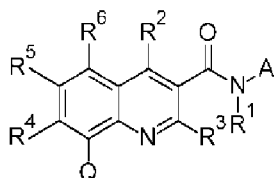


1N,

10 en la que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, reaccione con un compuesto de fórmula general **2A**:

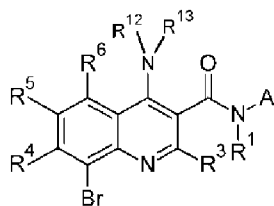


15 en la que R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, Met es magnesio o cinc y X es cloro, bromo o yodo, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I),

25 en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1J**:



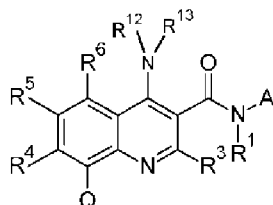
1J

30 en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, reaccione con un compuesto de fórmula general **1XY**:

Q-H 1XY,

en la que

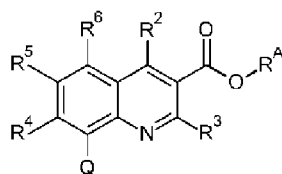
Q se selecciona del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂ como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, dando así un compuesto de fórmula general (I), en donde R² es NR¹²R¹³ como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y como se muestra por la fórmula (I-ZZ):



(I-ZZ)

en la que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² y R¹³ son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y Q es -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -NH(fenil-alquilo C₁-C₄), -NH(alcoxi C₁-C₄), -NH(alquil C₁-C₄-C(O)-), (-NH(alcoxi C₁-C₄-C(O)-), -N(alquilo C₁-C₄)₂ como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Un compuesto de fórmula general (II):



(II),

en la que:

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metilo, etilo y morfolin-4-ilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

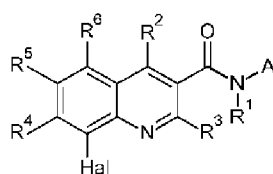
Q se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilamino, acetilamino y *terc*-butilcarboxilamino, isopropilo, isopentilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3-metoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-(trifluorometil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, prop-1-en-2-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, 4-(trifluorometil)ciclohex-1-en-1-ilo, 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-ilo, 3-metilbut-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo y 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo,

y

R^A es H o alquilo C₁-C₄,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

11. Un compuesto de fórmula general (III):

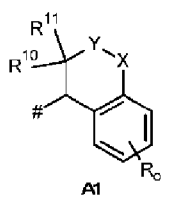


(III),

en la que:

5 de acuerdo con la alternativa (I)

A es A1



10

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

15

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo y etilo,

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

20

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

Hal es halógeno,

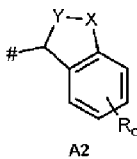
25

y un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del mismo;

o de acuerdo con la alternativa (II)

30

A es A2



35

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

40

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, amino, metilamino, etilamino, dietilamino, metilo, isopropilo y etilo;

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

45

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

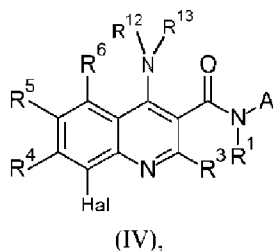
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄, Hal es halógeno,

y un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla del

mismo.

12. Un compuesto de fórmula general (IV):



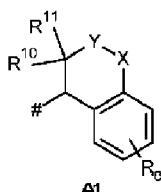
5

en la que

de acuerdo con la alternativa (I)

10

A es A1



15

o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,

Y es CR⁷R⁸,

R¹ es hidrógeno o metilo,

20

R³ es hidrógeno,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

25

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,

R¹¹ es hidrógeno,

30

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los

cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-

35

C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-;

heterocicilil-metilo, heterocicilil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicililo se selecciona del grupo que

consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo

y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina,

morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2

40

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

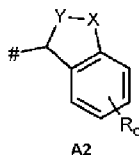
Hal es halógeno,

y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo, y mezclas del mismo;

o de acuerdo con la alternativa (II)

45

A es A2



- o es 0 o 1,
 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
 5 Y es CR⁷R⁸,
 R¹ es hidrógeno o metilo,
 R³ es hidrógeno,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
 10 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo,
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
 15 R¹¹ es hidrógeno,
 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los
 cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-, etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-Nme₂, -NH-
 20 C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, Nme₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-;
 heterocicil-metilo, heterocicil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicilo se selecciona del grupo que
 consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido por 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo
 y metilo; fenilo; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina,
 25 morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales del mismo, y mezclas del mismo.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una
 composición farmacéutica que comprende un compuesto de general formula (I) de acuerdo con la reivindicación 13
 35 para su uso en el control, el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad es una infección
 helmíntica.
- 40 16. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en
 un método para controlar infecciones por helmintos en seres humanos y/o animales mediante la administración de una
 cantidad antihelmínticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 8 a un ser humano o un animal que lo necesite.