

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 027 846**

51 Int. Cl.:

**A61P 33/10** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2020 PCT/EP2020/071139**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021 WO21018839**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2020 E 20746957 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 4003524**

54 Título: **Derivados de isoquinolina y su uso para el tratamiento de infecciones parasitarias**

30 Prioridad:

**30.07.2019 EP 19189099**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.06.2025**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALIG, BERND;  
HÜBSCH, WALTER;  
GRIEBENOW, NILS;  
SCHWARZ, HANS-GEORG;  
ZHUANG, WEI;  
KULKE, DANIEL;  
BÖHM, CLAUDIA;  
HEISLER, IRING;  
JANSSEN, ISA, JANA, IRINA y  
BÖRNGEN, KIRSTEN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 3 027 846 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 isoquinolina y su uso para el tratamiento de infecciones parasitarias

5 La presente invención abarca nuevos derivados de isoquinolina 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, a formulaciones que contienen dichos compuestos. En el presente documento también se describen, pero no se incluyen en las reivindicaciones, 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.

40 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 En los documentos DE 19746287/US 6093730 se describen determinadas isoquinolina-3-carboxamidas como inhibidores de prolil-4-hidroxilasa.

*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005,15(3), 733-736 describe 1-(fenil)isoquinolina-3-carboxamidas en forma de una clase novedosa de inhibidores de subtipo selectivo de receptores de hormona liberadora de tirotropina (TRH). El documento WO 2004099206 reivindica isoquinolina-3-carboxamidas como agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina • 7.

El documento WO 2004108681 describe el uso de isoquinolina-3-carboxamidas en la mediación del factor inducible por hipoxia y el aumento de la eritropoyetina endógena.

El documento WO 2005014533 reivindica isoquinolina-3-carboxamidas como agonistas de factor IX y/o factor XI.

55 El documento WO 2007090068 reivindica cianoisoquinolina-3-carboxamidas que estabilizan el factor inducible por hipoxia.

El documento US 20060217416 reivindica isoquinolina-3-carboxamidas adecuadas para su uso en la mediación del factor inducible por hipoxia y para tratar afecciones asociadas a la eritropoyetina.

60 El documento US 20120101125 se refiere a isoquinolina-3-carboxamidas substituidas útiles como inhibidores de • -secretasa.

El documento WO2018087036 describe quinolina-3-carboxamidas y su uso como antihelmínticos en el campo médico, especialmente el campo veterinario.

El documento WO 2019002132 se refiere a compuestos de azaquinolina.

El documento WO 2018087036 describe compuestos de quinolina.

65 El documento WO 2019025341 se refiere a compuestos de quinolina.

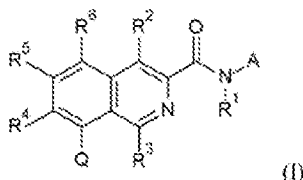
Sin embargo, el estado de la técnica no describe los nuevos derivados de isoquinolina de fórmula general (I) de la presente invención como se describe y se define en el presente documento.

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.

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. Los nuevos compuestos de la presente invención presentan además una alta estabilidad y son, por lo tanto, ventajosos en comparación con otros compuestos conocidos de la técnica anterior.

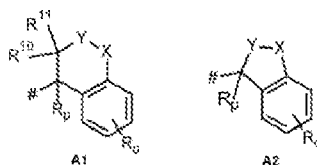
### Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR<sup>9</sup>-, -S(O)-NR<sup>9</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>- y -SO<sub>2</sub>-O-,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

-OR<sup>14</sup>;

-SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

## ES 3 027 846 T3

- R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),
- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- hidrógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-;
- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;
- heterocicliil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- fenilo, benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

5 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -

C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, -CHO, nitro, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

en donde, cuando Y es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en donde cuando X es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup> y R<sup>3</sup> es -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

### Definiciones

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.

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.

5 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".

10 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.

15 En caso de que un sustituyente compuesto esté compuesto de más de una parte, por ejemplo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, es posible que la posición de una parte determinada esté en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, es decir, la parte alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se puede unir a cualquier átomo de carbono de la parte alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de dicho grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-. 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, 20 está sustituido con 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.

25 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".

30 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:

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

40 La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, 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 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. También se prefiere un grupo *terc*-butilo.

45 La expresión "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se ha definido anteriormente, y en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno se reemplazan con 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-hidroxio-2-metil-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.

50 La expresión "-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>" significa un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" 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.

55 El término "-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "-S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o "-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" 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 metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo o *terc*-butilsulfonilo.

60 El término "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"). 65 Dicho grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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.

La expresión "-S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "-S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o "-SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo mono, di o trifluorometilsulfanilo, mono, di o triclorometilsulfanilo, mono, di o trifluoroetilsulfanilo, mono, di o tricloroetilsulfanilo, mono, di o trifluoropropilsulfanilo, mono, di o tricloropropilsulfanilo, mono, di o trifluorobutilsulfanilo, mono, di o triclorobutilsulfanilo, o un grupo mono, di o trifluorometilsulfinilo, mono, di o triclorometilsulfinilo, mono, di o trifluoroetilsulfinilo, mono, di o tricloroetilsulfinilo, mono, di o trifluoropropilsulfinilo, mono, di o trifluorobutilsulfinilo, mono, di o triclorobutilsulfinilo, o un grupo mono, di o trifluorometilsulfonilo, mono, di o triclorometilsulfonilo, mono, di o trifluoroetilsulfonilo, mono, di o tricloroetilsulfonilo, mono, di o trifluoropropilsulfonilo, mono, di o tricloropropilsulfonilo, mono, di o trifluorobutilsulfonilo, mono, di o triclorobutilsulfonilo.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" 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.

El término "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o pentafluoroetoxi.

La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" significa un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal o ramificado, que contiene un doble enlace y que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Dicho grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> es, por ejemplo, un grupo etenilo (o "vinilo"), uno prop-2-en-1-ilo (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 o uno 1-metilprop-1-enilo. Particularmente, dicho grupo es alilo.

La expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo, monovalente, lineal, que contiene un triple enlace y que contiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Dicho grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (o propargilo), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo o 1-metilprop-2-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es prop-1-inilo o prop-2-inilo.

La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa un anillo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado, en el que el término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" 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 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico sustituido con 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.

La expresión "benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>" significa un anillo de hidrocarburo bicíclico, monovalente, en donde un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>") se hibrida a un anillo de fenilo. Dicho grupo benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 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).

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.

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 o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

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, oxolanilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 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,

5 tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, oxano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano o 1,2-oxazino, por ejemplo; o un anillo de 7 miembros, tal como azepano, 1,4-diazepano o 1,4-oxazepano, 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.

10 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, excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

15 Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaespiro[3.3]heptilo, tiaazaespiro[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]-.

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.

25 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).

30 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, dihidropiridinilo, pirdazinilo, pirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

35 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.

40 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.

45 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" 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.

50 Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" o halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 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.

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

55 Por ejemplo:

"C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" abarca C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

60 "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>" abarca C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" abarca C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> y C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

65

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" abarca C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" abarca C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> y C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>" abarca C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" abarca C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> y C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

"C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" abarca C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> y C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

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, (metilsulfonyl)oxi, [(trifluorometil)sulfonyl]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonyl]oxi, (fenilsulfonyl)oxi, [(4-metilfenil)sulfonyl]oxi, [(4-bromofenil)sulfonyl]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonyl]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonyl]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonyl]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonyl]oxi, [(4-*terc*-butilfenil)sulfonyl]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonyl]oxi.

Un sustituyente oxo en el contexto de la invención significa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono mediante 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.

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 <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>129</sup>I e <sup>131</sup>I, respectivamente.

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 <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, 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 <sup>18</sup>F o <sup>11</sup>C, en un compuesto de 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 <sup>13</sup>C de fórmula general (I) se pueden usar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

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<sub>2</sub>O puede incorporarse directamente a los compuestos o en reactivos que sean útiles para sintetizar dichos compuestos. 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; 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 de aproximadamente el 0,015 %. Particularmente, en un compuesto que  
5 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 % u 80 %, preferentemente superior al 90 %, 95 %, 96 % u 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.

10 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.*, Arzneim. 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.

35 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  
40 posiciones del compuesto de fórmula general (I), que son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras tales como, por ejemplo, el citocromo P<sub>450</sub>.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

65 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, ditoluoltartárico 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 quirál (por ejemplo, columnas de HPLC que usan una fase quirál), 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 quirál, 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 quirál, por ejemplo.

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, hemi-, (semi-), mono, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. 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.

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.

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, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o tiocianico, por ejemplo.

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, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetilglucamina, *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.

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.

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.

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 CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>", por ejemplo, significan una forma de sal, cuya estequiometría no se especifica en forma de sal.

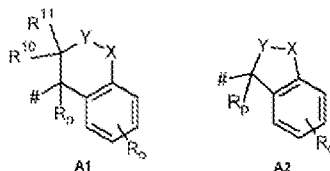
Esto se aplica de manera análoga a los casos en los que se hayan obtenido intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, por los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

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.

Por otra parte, 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.

De acuerdo con una segunda 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, 1, 2, 3 o 4,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

## ES 3 027 846 T3

- X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o
- 5 X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR<sup>9</sup>-, -S(O)-NR<sup>9</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>- y -SO<sub>2</sub>-O-,
- 10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 15 fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 20 heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- 35 hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 40 -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;
- OR<sup>14</sup>;
- SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;
- 45 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 50 heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 55 fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo
- 60
- 65

- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 20 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 25 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,
- 30 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- 35 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),
- 40 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 45 R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 50 hidrógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 55 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;
- 60 heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- 65

que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

5

fenilo, benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

10

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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

15

20

25 R<sup>14</sup>

se selecciona del grupo que consiste en

-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30

35

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40

45

fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

50

55

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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

60

65

R<sup>15</sup>

se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

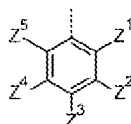
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que:

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, -CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -

SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

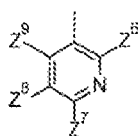
Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q2)

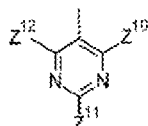


(Q2)

en la que:

Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup> y Z<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

Q es un anillo de pirimidina de fórmula (Q3)



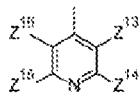
(Q3)

en la que:

Z<sup>10</sup>, Z<sup>11</sup> y Z<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

5

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)



(Q4)

10

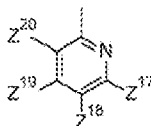
en la que:

Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclos monocíclicos seleccionados del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilos de 5 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo de heteroarilo está conectado al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

15

20

25 Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)



(Q5)

30

en la que:

Z<sup>17</sup>, Z<sup>18</sup>, Z<sup>19</sup> y Z<sup>20</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)

35



(Q6)

en la que:

T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z<sup>21</sup> y N-Z<sup>22</sup>, en donde no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es O, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es S, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es N-Z<sup>22</sup>, y en donde

40

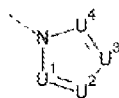
cada Z<sup>21</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y

45

cada Z<sup>22</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q7)

# ES 3 027 846 T3



(Q7)

en la que:

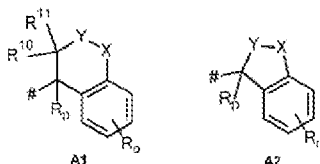
U<sup>1</sup> - U<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C-Z<sup>23</sup>, en donde no más de tres de U<sup>1</sup> - U<sup>4</sup> son N, y en donde

cada Z<sup>23</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

en donde, cuando Y es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup> y R<sup>3</sup> es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

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,



o es 0, 1 o 2,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

-OR<sup>14</sup>;

-SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

- 5 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 10 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,
- 15 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- 20 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- 25 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 30 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),
- R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 35 R<sup>11</sup> es hidrógeno,
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 40 hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 45 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;
- 50 heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 55 fenilo, benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
- 65

que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

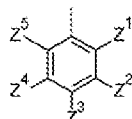
R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que:

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

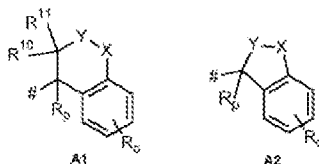
Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

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,



10 o es 0, 1 o 2,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15 R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>,

20 Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> u O,

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

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

25 hidrógeno, halógeno, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

-OR<sup>14</sup>;

30 -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- y -C(O)-NH<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

50 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

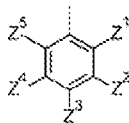
55 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

60 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

## ES 3 027 846 T3

- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),
- 5 R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>11</sup> es hidrógeno,
- 10 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 15 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;
- 20 heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 25 fenilo y benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 30 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 35 R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- 40 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 45 R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- hidrógeno;
- 50 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y
- un heteroarilo de 6 miembros,
- Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)

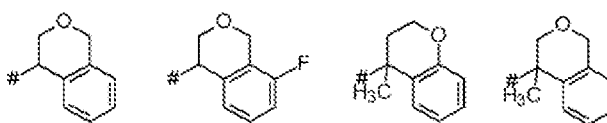


(Q1)

- 55 en la que:  
Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno



# ES 3 027 846 T3



- R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo,
- 5 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- hidrógeno, cloro, yodo, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- 10 -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;
- OR<sup>14</sup>;
- SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;
- 15 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etenilo, propenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, etoxi-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, metoxi, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)(C(O)CH<sub>3</sub>); y
- 20 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-
- 25 azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, piridina, dihidropiridina, pirimidina, tetrahidropirimidina, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, metilo, metil-C(O)-, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidina,
- 30 R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo,
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno, flúor y cloro,
- 35 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,
- 40 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;
- 45 ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NMe<sub>2</sub>, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, S-metilo, S(O)-metilo, SO<sub>2</sub>-metilo y (EtO)<sub>2</sub>P(=O)-;
- 50 heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, morfolina, pirazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo;
- 55 fenilo;
- 2,3-dihidro-1H-indeno y
- 60 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo del oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -

OH, oxo, metilo;

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

5 metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y

10 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

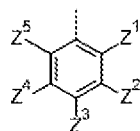
R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

15 metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y

piridina,

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)

20



(Q1)

25 en la que: Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi,

Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, etilo, *tert*-butilo, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe, (2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo y morfolinilo, y

Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, difluorometoxi y -NMe<sub>2</sub>,

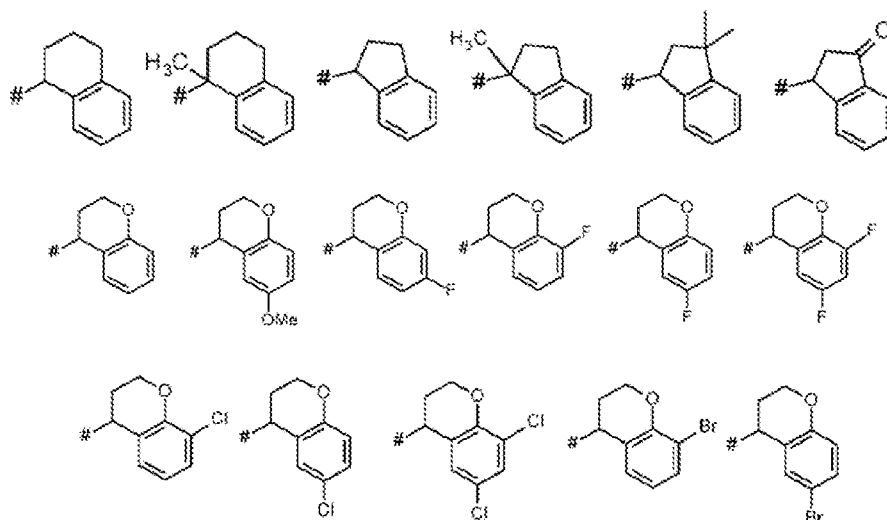
30

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

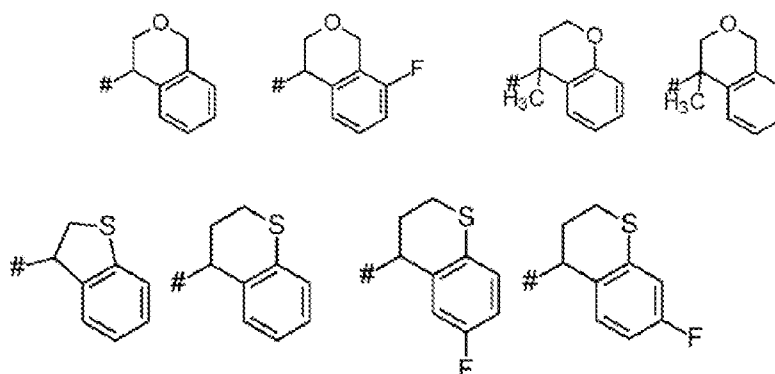
De acuerdo con una sexta realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

35

A se selecciona del grupo que consiste en



40



- 5 R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo,
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en
- 10 cloro, yodo, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
-OR<sup>14</sup>;
- 15 -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;
- 20 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etenilo, propenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, etoxi-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, metoxi, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)(C(O)CH<sub>3</sub>); y
- 25 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, dihidro-2H-pirano, 1,2-oxazolidina, 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, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, piridina, dihidropiridina, pirimidina, tetrahidropirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, metilo, metil-C(O)-, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidina,
- 30
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo,
- 35 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo, preferentemente hidrógeno, flúor y cloro,
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, trifluorometoxi y NH<sub>2</sub>,
- 40 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 45 hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;
- ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NMe<sub>2</sub>, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-metilo y (EtO)<sub>2</sub>P(=O)-;
- 50 heterocicliil-metilo, heterocicliil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicliilo se selecciona del grupo que consiste en oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, pirazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol, morfolina, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en oxo y metilo;
- 55 fenilo;

2,3-dihidro-1H-indeno y

5 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo del oxetano, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol;

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

10 metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y ciclopentilo; y

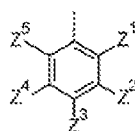
15 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

20 metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y

piridina,

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

25

en la que:

Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,

30 Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, etilo, *tert*-butilo, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe, (2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo y morfolinilo, y

Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, difluorometoxi y -NMe<sub>2</sub>,

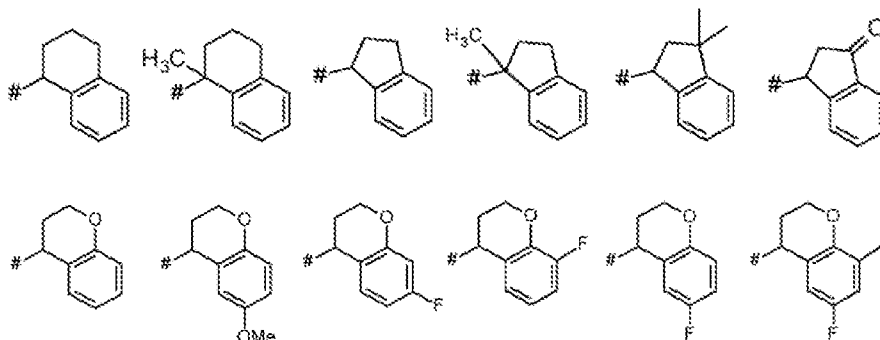
35

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

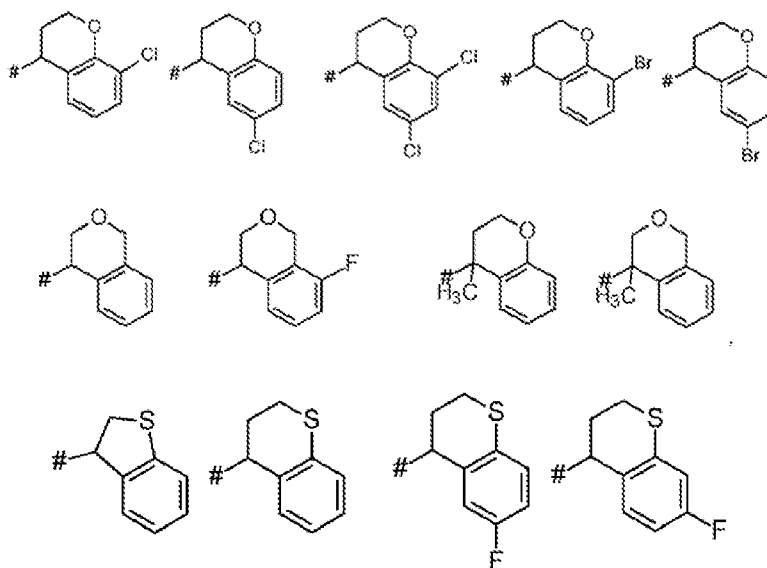
De acuerdo con una séptima realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

40

A se selecciona del grupo que consiste en



45



5

R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo,

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, metoximetilo, 2-hidroxi etilo, (2-hidroxi etil)oxi, (2-metoxi etil)oxi, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, (2S)-2-metilmorfolin-4-ilo, (3-metoxibencil)oxi, (3rac,4rac)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-ilo, (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (ciclopentilmetil)oxi, (piridin-2-ilmetil)amino, (rac)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxidotiormorfolin-4-ilo, 1,2-oxazolidin-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-1-ilo, 2-amino-2-oxo etilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxi azetidín-1-ilo, 3-metilazetidín-1-ilo, 3-oxopirazolidin-1-ilo, 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, 4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-oxoimidazolidin-1-ilo, amino, anilino, azetidín-1-ilo, cloro, yodo, cianometilo, ciclopentiloxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilamino, dimetilaminocarbonilo, aminometilo, 2-amino etilo, (dimetilamino)metilo, (dimetilamino)etilo, etenilo, etilo, etiloxi, etilsulfanilo, etilsulfínilo, etilsulfonilo, isopropilo, isopropiloxi, metoxiamino, metilo, oxetan-3-ilmetilamino, metil(oxetan-3-il)amino, metiloxi, metilsulfanilo, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilamino, nitrilometilo, prop-1-en-2-ilo, propilo, propilamino, piridin-4-iloxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-iloxi, 3-tienilo y tiormorfolin-4-ilo,

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo,

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno, flúor y cloro,

30 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,

35 Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-dicloro-5-cianofenilo, 2,3-dicloro-5-hidroxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluoro-3-metoxifenilo, 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluoro-3-metoxifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-cloro-5-cianofenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2,5-difluoro-4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3,5-difluoropiridin-4-ilo, 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo, 3-ciano-5-metilfenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluoro-2-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-dicloro-4-(dimetilamino)fenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-*tert*-butil-5-metilfenilo, 5-*tert*-butil-2-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-2-fluoro-5-metilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-etilfenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 5-cloro-2,4-difluorofenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metilfenilo, 5-cloro-2-fluoro-4-metilfenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 3,5-dietilfenilo, 2-cloro-3,5-dietilfenilo, 3-cloro-2-tienilo, 4-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 5-fluoro-2-tienilo, 5-ciano-2-

50

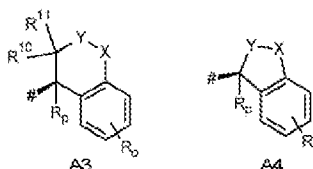
# ES 3 027 846 T3

tienilo, 5-ciano-4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 5-(trifluorometil)-2-tienilo, 3-*terc*-butil-5-fluorofenilo y 3-*terc*-butil-5-clorofenilo

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

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

10 A es A3 o A4



o es 0 o 1,

15 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 X se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>,

Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> u O,

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

25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

30 -OR<sup>14</sup>;

-SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- y -C(O)-NH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

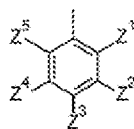
50 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,

55 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

60 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

## ES 3 027 846 T3

5	<p>R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,</p> <p>R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,</p> <p>o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),</p> <p>R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,</p> <p>R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,</p> <p>R<sup>11</sup> es hidrógeno,</p> <p>R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en</p>
15	<p>hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;</p>
20	<p>cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;</p>
25	<p>heterociclil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;</p>
30	<p>fenilo y benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y</p>
35	<p>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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,</p>
40	<p>R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en</p>
45	<p>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y</p> <p>heterocicloalquilo 4 a 10 miembros,</p>
50	<p>R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en</p> <p>hidrógeno;</p>
55	<p>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y</p> <p>un heteroarilo de 6 miembros,</p>
Q	<p>es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)</p>



(Q1)

en la que:

Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

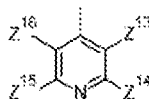
Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y Z<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo,

Z<sup>3</sup> y Z<sup>5</sup> son hidrógeno, y

Z<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)

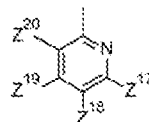


(Q4)

en la que:

Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclos monocíclicos seleccionados del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilos de 5 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo de heteroarilo está conectado al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)

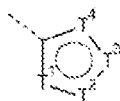


(Q5)

en la que:

Z<sup>17</sup>, Z<sup>18</sup> y Z<sup>19</sup> son hidrógeno, y Z<sup>20</sup> es halógeno, o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)



(Q6)

en la que:

T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z<sup>21</sup> y N-Z<sup>22</sup>, en donde no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es O, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es S, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es N-Z<sup>22</sup>, y en donde

cada Z<sup>21</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

cada Z<sup>22</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q7)



(Q7)

en la que:

U<sup>1</sup> - U<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C-Z<sup>23</sup>, en donde no más de tres de U<sup>1</sup> - U<sup>4</sup> son N, y en donde

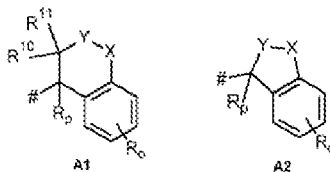
cada Z<sup>23</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

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

25 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:

30 A es A1 o A2,



o es 0, 1 o 2,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),

# ES 3 027 846 T3

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

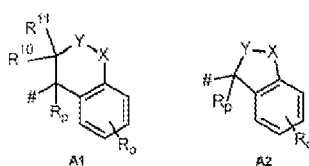
5 R<sup>11</sup> es hidrógeno,

en donde, cuando Y es O, S o N-R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> no es -OH ni alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

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 A es A1 o A2,



o es 0, 1 o 2,

20 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> es hidrógeno,

25 X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O y S, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),

35 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

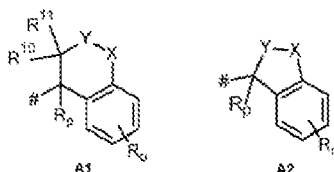
R<sup>11</sup> es hidrógeno,

en donde, cuando Y es O, S o N-R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> no es -OH,

40 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:

45 A es A1 o A2,



50 o es 0 o 1,

R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>,

Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> u O,

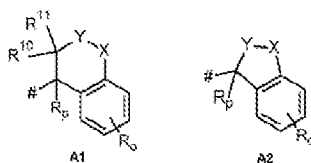
# ES 3 027 846 T3

- $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 o  $R^7$  y  $R^8$  forman juntos un grupo oxo (=O),  
 $R^9$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 5  $R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 $R^{11}$  es hidrógeno,

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 es A1 o A2,



15

o es 0 o 1,

20  $R$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

$R_p$  es hidrógeno,

$X$  se selecciona del grupo que consiste en  $CR^7R^8$ , O y S,

25  $Y$  es  $CR^7R^8$  u O,

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30  $R^8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o  $R^7$  y  $R^8$  forman juntos un grupo oxo (=O),

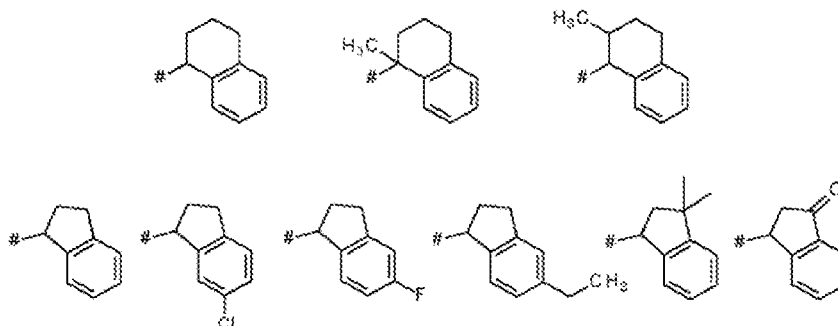
$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

35  $R^{11}$  es hidrógeno,

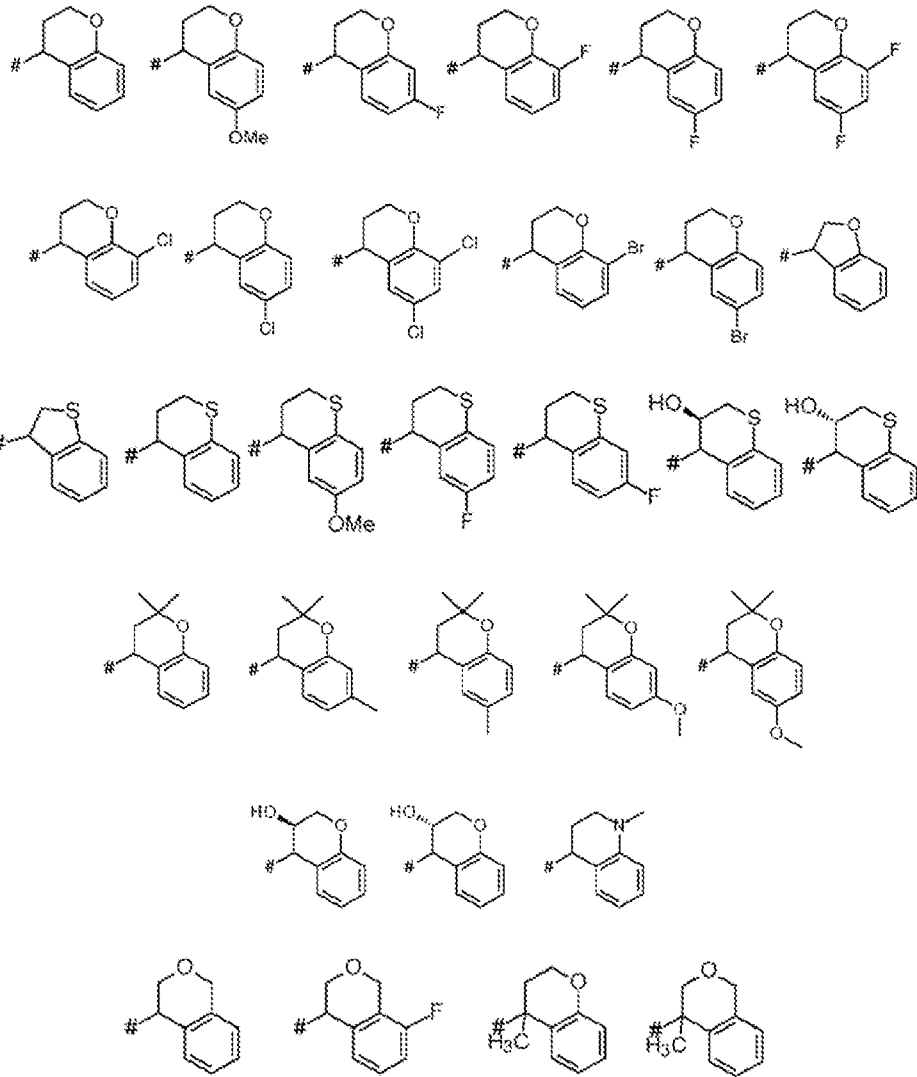
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

- 40 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



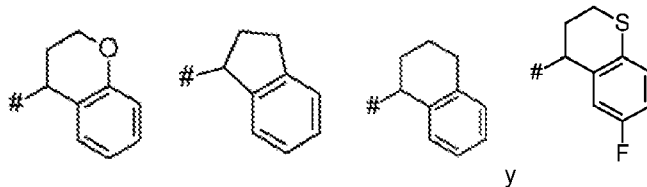
5

10

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 se selecciona del grupo que consiste en



20

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

25  $R_p$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo,

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

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

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroximetilo, metoximetilo, 2-hidroxiethyl, (2-hidroxiethyl)oxi, (2-metoxiethyl)oxi, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, 2-(trifluorometil)morfolin-4-ilo, (2S)-2-metilmorfolin-4-ilo, (3-metoxibencil)oxi, (3rac,4rac)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-ilo, (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, (ciclopentilmetil)oxi, (piridin-2-ilmetil)amino, (rac)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxidotiormofolin-4-ilo, 1,2-oxazolidin-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-1-ilo, 2-amino-2-oxoethyl, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-metilacetidin-1-ilo, 3-oxopirazolidin-1-ilo, 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilo, 4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 4-fluoropiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-oxoimidazolidin-1-ilo, amino, anilino, azetidín-1-ilo, cloro, yodo, cianometilo, ciclopentiloxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilamino, dimetilaminocarbonilo, aminometilo, 2-aminoethyl, (dimetilamino)metilo, 2-(dimetilamino)ethyl, etenilo, etilo, etiloxi, etilsulfanilo, etilsulfínilo, etilsulfonilo, isopropilo, isopropiloxi, metoxiamino, metilo, oxetan-3-ilmetilamino, metil(oxetan-3-il)amino, metiloxi, metilsulfanilo, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilamino, nitrilometilo, prop-1-en-2-ilo, propilo, propilamino, piridin-4-iloxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-iloxi, 3-tienilo y tiormofolin-4-ilo,

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:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-metilacetidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, isopropilo, metilo y morfolin-4-ilo,

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:

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo,

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:

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro y flúor, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, preferentemente trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, preferentemente trifluorometoxi y NH<sub>2</sub>,

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:

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro y flúor, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, preferentemente trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

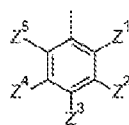
En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula (I), *anteriormente*, en la que:

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro y flúor, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente metoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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 es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que:

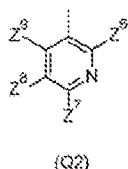
- 5 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o
- 10 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y
- 15 Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o
- 20 Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y
- 25 Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 30 o en la fórmula (Q1)
- 35 Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno
- 40 Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y
- 45 Z<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o
- Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo,
- 50 Z<sup>3</sup> y Z<sup>5</sup> son hidrógeno, y
- Z<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, o
- 55 Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, etilo, *tert*-butilo, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe, (2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo y morfolinilo, y
- 60 Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi,

difluorometoxi y -NMe<sub>2</sub>.

En un aspecto adicional de la presente invención en la fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones que se han descrito anteriormente, Q puede tener uno de los siguientes significados:

5

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q2)



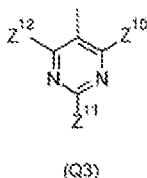
10

en la que:

Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup> y Z<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; o

15

Q es un anillo de pirimidina de fórmula (Q3)



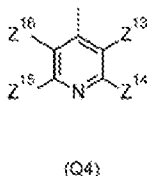
20

en la que:

Z<sup>10</sup>, Z<sup>11</sup> y Z<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; o

25

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)



en la que:

30

Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclos monocíclicos seleccionados del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilos de 5 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo de heteroarilo está conectado al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

35

40

o en la fórmula (Q4)

45

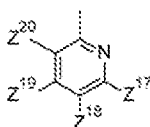
Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclos monocíclicos seleccionados del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilos

de 5 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo de heteroarilo está conectado al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

o

Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, -NH-C(O)-Me, morfolinilo; o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)



(Q5)

en la que:

Z<sup>17</sup>, Z<sup>18</sup>, Z<sup>19</sup> y Z<sup>20</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

o en la fórmula (Q5)

Z<sup>17</sup>, Z<sup>18</sup> y Z<sup>19</sup> son hidrógeno, y

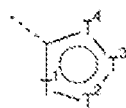
Z<sup>20</sup> es halógeno;

o

Z<sup>17</sup>, Z<sup>13</sup> y Z<sup>19</sup> son hidrógeno, y

Z<sup>20</sup> es flúor, cloro; o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)



(Q6)

en la que:

T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z<sup>21</sup> y N-Z<sup>22</sup>, en donde no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es O, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es S, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es N-Z<sup>22</sup>, y en donde

cada Z<sup>21</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

cada Z<sup>22</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

o en la fórmula (Q6)

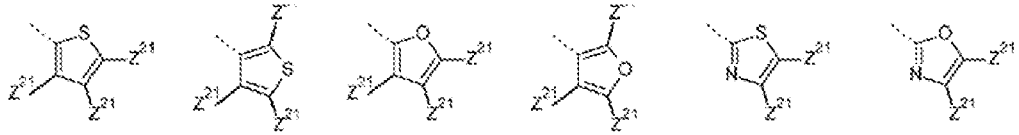
T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z<sup>21</sup> y N-Z<sup>22</sup>, en donde no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es O, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es S, no más de uno de T<sup>1</sup> - T<sup>4</sup> es N-Z<sup>22</sup>, y en donde

ES 3 027 846 T3

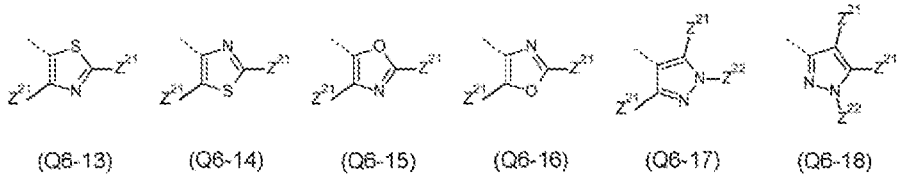
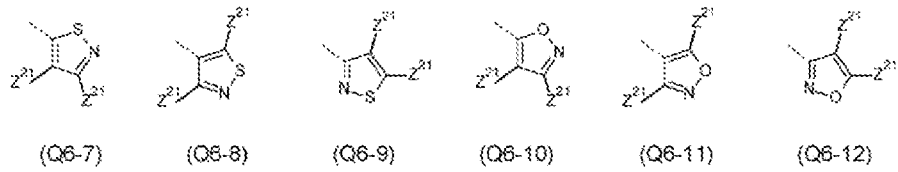
cada  $Z^{21}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

5 cada  $Z^{22}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

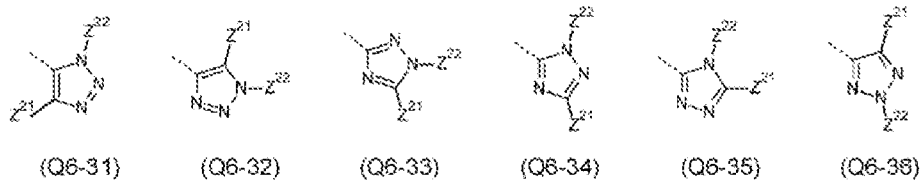
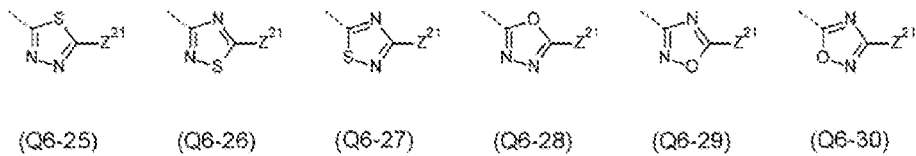
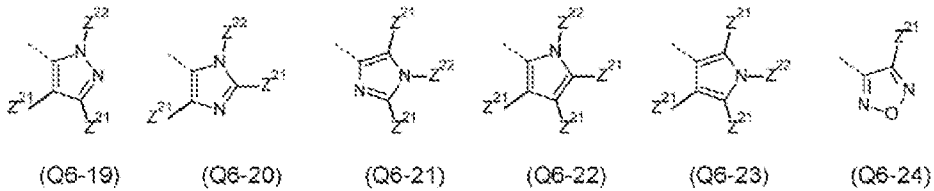
Q se selecciona del grupo que consiste en



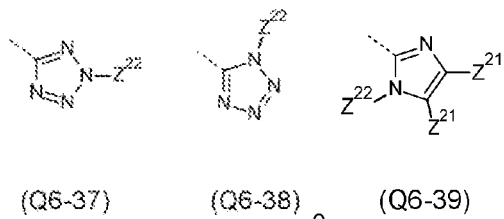
10



15



20



en la que:

cada  $Z^{21}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y

5  $Z^{22}$  es hidrógeno, metilo; o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q7)



(Q7)

10

en la que:

$U^1 - U^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C- $Z^{23}$ , en donde no más de tres de  $U^1 - U^4$  son N, y en donde

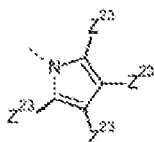
15 cada  $Z^{23}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o en la fórmula (Q7)

$U^1 - U^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C- $Z^{23}$ , en donde no más de tres de  $U^1 - U^4$  son N, y en donde

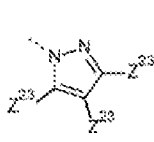
20 cada  $Z^{23}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

Q se selecciona del grupo que consiste en

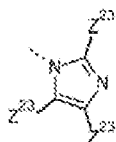
25



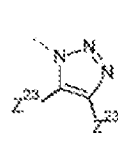
(Q7-1)



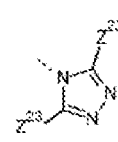
(Q7-2)



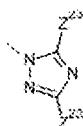
(Q7-3)



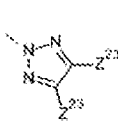
(Q7-4)



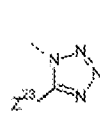
(Q7-5)



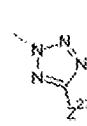
(Q7-6)



(Q7-7)



(Q7-8)



(Q7-9)

30 en la que:

cada  $Z^{23}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi.

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

35

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-dicloro-5-cianofenilo, 2,3-dicloro-5-hidroxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluoro-3-metoxifenilo, 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluoro-3-metoxifenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-cloro-5-cianofenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2,5-difluoro-4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3,5-difluoropiridin-4-ilo, 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilo, 3-ciano-5-metilfenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluoro-2-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-dicloro-4-(dimetilamino)fenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-(difluorometoxi)-3,5-difluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-*terc*-butil-5-metilfenilo, 5-*terc*-butil-2-cloro-3-metilfenilo, 3-cloro-2-fluoro-5-metilfenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-

40

45

metilfenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-5-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-etilfenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 5-cloro-2,4-difluorofenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metilfenilo, 5-cloro-2-fluoro-4-metilfenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 3,5-dietilfenilo, 2-cloro-3,5-dietilfenilo, 3-cloro-2-tienilo, 4-cloro-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 5-fluoro-2-tienilo, 5-ciano-2-tienilo, 5-ciano-4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 5-(trifluorometil)-2-tienilo, 3-*terc*-butil-5-fluorofenilo y 3-*terc*-butil-5-clorofenilo.

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

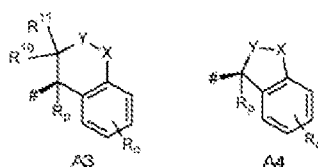
Q se selecciona del grupo que consiste en 2,3,5-trifluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-*terc*-butil-5-fluorofenilo y 3-*terc*-butil-5-clorofenilo.

15 De acuerdo con la presente invención se prefiere mucho más que en los compuestos de fórmula (I), anteriormente,

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1) como se define en cualquier lugar del presente documento.

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

A es A3 o A4



25 en donde

30  $R_p$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ ; preferentemente hidrógeno, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35 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".

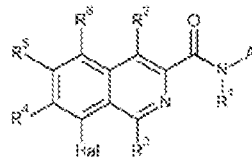
La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

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

45 Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1-2 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. Está claro para el experto en la materia que el orden de las transformaciones, tal como se ilustra en los esquemas 1-2, pueden modificarse de varias 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,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$  se puede lograr antes y/o después de las transformaciones 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 Groups in Organic Synthesis*, 3.<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

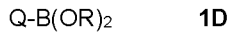
De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1C:

60

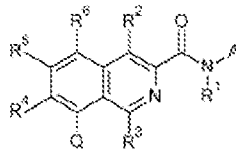


1C,

5 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y Hal es halógeno, particularmente cloro y bromo, para reaccionar con un compuesto de fórmula general 1D:



10 en la que cada R puede ser individualmente H o Me, o ambos R son pinacolato, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



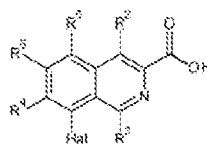
(I),

15 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 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 un tercer aspecto, la presente invención abarca compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*.

Se describen los compuestos intermedios de fórmula general 1A:

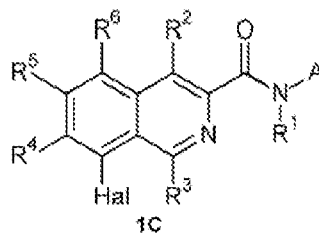


1A,

25 en la que

30 R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, y Hal es bromo o cloro, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35 La invención cubre los compuestos intermedios de fórmula general 1C:



1C

en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, y Hal es bromo o cloro, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En particular, las invenciones cubren los compuestos intermedios de fórmula general **1C** que se cita a continuación, preferentemente los de fórmula **1C-1 a 1C-9** de acuerdo con la Tabla 2 que se cita a continuación.

De acuerdo con un cuarto 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.

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

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.

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.

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. En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, un método que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, un método que comprende administrar a pájaros, en concreto, pájaros de jaula o, en particular, aves de corral, que lo necesiten, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno.

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 ocurren en la cría de animales y la cría de animales en animales de ganado, cría, zoológico, laboratorio, experimentales y domésticos. Son activos contra todas o etapas específicas del desarrollo de los parásitos, en particular de los helmintos.

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.

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.

En el presente documento también se describen, pero no se incluyen en las reivindicaciones, métodos de tratamiento de infecciones por helmintos, particularmente infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

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

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, metafáctico o terapéutico.

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

Los helmintos de ejemplo incluyen, sin ninguna limitación:

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

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

10 del orden de los *Cyclophyllida*, por ejemplo: *Andyra* 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.

15 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., *Nanophyetus* spp., *Notocotylus* spp., *Opisthorchis* spp., *Omithobilharzia* spp., *Paragonimus* spp., *Paramphistomum* spp., *Plagiorchis* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Prosthogonimus* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Troglorema* spp., *Typhlocoelum* spp.

25 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.

30 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., *Cylicocycclus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Cystocaulus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Globocephalus* spp., *Graphidium* spp., *Gyalocephalus* spp., *Haemonchus* spp., *Heligmosomoides* spp., *Hyostrongylus* spp., *Marshallagia* spp., *Metastrongylus* spp., *Muellerius* spp., *Necator* spp., *Nematodirus* spp., *Neostongylus* spp., *Nippostrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Oesophagostomum* spp., *Oesophagodontus* spp., *Ollulanus* spp.; *Omithostrongylus* spp., *Oslerus* spp., *Ostertagia* spp., *Paracooperia* spp., *Paracrenosoma* spp., *Parafilaroides* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Pneumocaulus* spp., *Pneumostongylus* 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.

45 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., *Pseudofilaria* spp., *Setaria* spp., *Skjrabinema* spp., *Spirocercia* spp., *Stephanofilaria* spp., *Strongyluris* spp., *Syphacia* spp., *Thelazia* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Wuchereria* spp.

50 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.

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

60 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.

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.

65

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.

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.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, el uso de compuestos de fórmula (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.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, el uso de compuestos de fórmula (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.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, el uso de un compuesto de fórmula (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.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, 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, usando una cantidad eficaz de un compuesto 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 del mismo, o mezclas del mismo.

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.

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 nematicida, un agente platihelmíntica, un agente acantocefalíca, o un agente pentastomíca.

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.

En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, 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.

5 En el presente documento también se describe, pero no se incluye en las reivindicaciones, 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, usando una composición farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se ha descrito anteriormente, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, sales particularmente  
10 farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas del mismo.

En el presente documento también se describen, pero no se incluyen en las reivindicaciones, es un método para controlar infecciones por helmintos en seres humanos y/o animales mediante la administración de una cantidad eficaz como helminticida de al menos un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquier parte del presente documento a un ser humano o un animal que lo necesite.  
15

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 farmacéuticamente adecuados, y a su uso para los fines mencionados anteriormente.  
20

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, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis. Esta administración puede realizarse de forma profiláctica, metafiláctica o terapéuticamente.  
25

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

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, películas/oblas, películas/líofilizados, 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.  
30  
35

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, 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, líofilizados o polvos estériles.  
40

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, *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.  
45  
50

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 excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,  
55

- 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®)),
- bases para ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de lanolina, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),  
60
- bases para supositorios (por ejemplo, polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- disolventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de cadena media, polietilenglicoles líquidos, parafinas),  
65

- 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),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
- 15 • 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®)),
- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
- 25 • 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),
- 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),
- 35 • plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- 40 • potenciadores de la penetración,
- estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- 45 • 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 la prevención de una infección endo y/o ectoparasitaria.

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
- 5 • 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.

- 10 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 presentes mezclados para administración simultánea, tal como
- 15 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.
- 20

- 25 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.

- 30 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.<sup>a</sup> edición, British Crop Protection Council 2012) o se pueden buscar en Internet (por ejemplo, [www.alanwood.net/pesticides](http://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.
- 35

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, diacinón, diclorvós/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, disulfotón, EPN, etión, etoprofós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fentiión, fostiazato, heptenofós, imiciafós, isofenfós, salicilato de isopropilo O-(metoxiaminotiofosforilo), isoxatiión, malatiión, mecarbam, metamidofós, metidatiión, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetón-metilo, paratiión-metilo, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifós-metilo, profenofós, propetamfós, protiofós, piraclófós, piridafentiión, quinalfós, sulfotep, tebupirimfós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometón, triazofós, triclorfón y vamidotión.
- 40
- 45

(2) Bloqueadores de los canales de cloruro dependientes de GABA, tales como, por ejemplo, ciclodienoorganocloros, 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, kade-trina, momfluorotrina, permetrina, fenotrina [isómero (1R)-trans], praletrina, piretrinas (piretro), resmetrina, silafluofeno, teflutrina, tetrametrina, tetrametrina [isómero (1R)], tralometrina y transflutrina o DDT o metoxicloro.
- 50
- 55
- 60

(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 sulfoxaflo-r o flupiradifurona.

65

- (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/milbemecinas, 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, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida.
- 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 fluaciripirim.
- 40 (21) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial I, tales como, por ejemplo, del grupo de los acaricidas METI, por ejemplo, fenazaquín, 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, quinometonat, cloropraetrina, criolita, ciclaniliprol, cicloxaprida, cihalodiamida, dicloromezotiaz, dicofol, épsilon-metoflutrina, épsilon-momflutrina, flometoquina, fluazaindolizina, fluensulfona, flufenerim, flufenoxiestrobina, flufiprol, fluhexafona, fluopiram, fluralaner, fluxametamida, fufenozida, guadipir, heptaflutrina, imidaclotiz, iprodiona, kappa-bifentrina, kappa-teflutrina, lotilaner, meperflutrina, paichongding, piridialilo, pirifluquinazón, piriminoestrobina, espirobudiclofeno, tetrametilflutrina, tetraniliprol, tetraclorantraniliprol, tioxazafeno, 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-fluoro-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]}(2-cloropiridin-4-il)metanona (conocida por el

documento WO2003/106457) (CAS 637360-23-7), 2-cloro-N-[2-{1-[(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)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (conocida por el documento WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-piridiliden]-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)sulfonil]-propanamida, (+)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]-propanamida y (-)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]-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)sulfonil]-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, (Liudaibenjixuanan, 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)oxi]fenoxi]propoxi]-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-dicloroetenil)-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-pentafluoroetoxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]carbamato]-L-manopiranososa (conocida por el documento US 2014/0275503 A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 1253850-56-4), (8-anti)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 933798-27-7), (8-sin)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-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), 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]metoxi]-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)fenoxi]-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]-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, triaraten, 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, piridatión, protoato, diclofentiól, demetón-S-metilsulfona, isazofós, cianofenfós, dialifós, carbofenotiól, autatiófós, aromfenvinifós (-metilo), azinifós (-etilo), clorpirifós (-etilo), fosmetilán, yodofenfós, dioxabenzofós, formotiól, fonofós, flupirazofós, fensulfotiól, etrimfós;

organocloros, por ejemplo, canfecloro, lindano, heptacloro; o fenilpirazoles, por ejemplo, acetoprol, pirafuprol, piriprol, vaniliprol, sisapronilo; o isoxazolininas, 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);
- neonicotinoides, por ejemplo, nitiazina;
- 10 dicloromezotiaz, triflumezopirim;
- lactonas macrocíclicas, por ejemplo, nemadectina, ivermectina, latidectina, moxidectina, selamectina, eprinomectina, doramectina, benzoato de emamectina; oxima de milbemicina;
- 15 tripreno, epofenonano, diofenolán;
- Productos biológicos, hormonas o feromonas, por ejemplo, productos naturales, por ejemplo, turingiensina, componentes de codlemona o neem;
- 20 dinitrofenole, por ejemplo, dinocap, dinobutón, binapacril;
- benzoiureas, por ejemplo, fluazurón, penflurón;
- derivados de amidina, por ejemplo, clormebuformo, cimiazol, demiditraz;
- 25 Acaricidas contra la varroasis para colmenas de abejas, por ejemplo, ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico.
- 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* Encyclpaedic Reference of Parasitology 4.<sup>a</sup> edición (ISBN 978-3-662-43978-4)]:
- 30 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;
- 35 Moduladores de los receptores octopaminérgicos de artrópodos: amitraz, BTS27271, cimiazol, demiditraz;
- 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;
- 40 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;
- 45 Efectores sobre los procesos de desarrollo de artrópodos: ciromazina, diciclanilo, diflubenzurón, fluazurón, lufenurón, triflumurón, fenoxicarb, hidropreno, metopreno, piriproxifeno, fenoxicarb, hidropreno, S-metopreno, piriproxifeno.
- 50 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.
- 55 Los compuestos antihelmínticos activos, incluyendo, sin limitación, los siguientes compuestos con actividad nematicida, trematicida y/o cestocida:
- 60 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, tiofanato, parbendazol, oxfendazol, netobimin, fenbendazol, febantel, tiabendazol, ciclobendazol, cambendazol, sulfóxido de albendazol, albendazol, flubendazol;
- 65

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

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

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

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

10 de la clase de aminoacetonitrilos, por ejemplo: monepantel;

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

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

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

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

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

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

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

30 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 de la clase de carbanilidas, por ejemplo: imidocarb;

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

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

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

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*.

65 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 10 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 20 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 25 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.

30 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 35 farmacéuticamente aceptable o una composición del mismo usando pruebas de tratamiento convencionales.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Abreviaturas y acrónimos

40 ac.	acuoso
atm	atmósfera estándar
BOP	hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
DAD	detector de matriz de diodos
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO-d <sub>6</sub>	sulfóxido de dimetilo deuterado
ELSD	detector de dispersión de luz por evaporación
ESI	ionización por electronebulización
EtO	Acetato de etilo
g	gramo
h	hora u horas
HBTU	(hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
CL-EM	cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
MeOH	Metanol
min	minuto o minutos

mg	miligramo
MTBE	metil- <i>terc</i> -butil éter
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
p.	página o páginas
T <sub>r</sub>	tiempo de retención
THF	tetrahidrofurano
Tf	trifluorometanosulfonilo
CCF	cromatografía en 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.

- 5 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

- 10 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.

- 15 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<sup>®</sup> o KP-NH<sup>®</sup> junto con un sistema autopurificador Biotage (SP4<sup>®</sup> o Isolera Four<sup>®</sup>) y eluyentes, tales como gradientes de hexano/EtOAc o DCM/mMeOH. 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 amoníaco acuoso.
- 20
- 25

- 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.
- 30
- 35

### MÉTODOS ANALÍTICOS Y CROMATOGRÁFICOS

- 40 **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-).
- 45

M+1 (o M+H) significa el pico de iones moleculares, más o menos 1 u.m.a. (unidad de masa atómica) respectivamente, como se observa en espectroscopía de masas por ionización por electronebulización (ESI + o -).

- 50 La determinación de [M+H]<sup>+</sup> o M<sup>-</sup> mediante CL-EM en condiciones cromatográficas ácidas se realizó con 1 ml de ácido fórmico por litro de acetonitrilo y 0,9 ml de ácido fórmico por litro de agua Millipore como eluyentes. Se aplica un gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 % de 0 a 1,8 minutos y se mantiene constante 1,80-2,50 minutos a 95:5; temperatura del horno 55 °C. Instrumentos:

- 55 CL-EM (Método L3):

Waters UPLC con espectrómetro de masas SQD2 y automuestreador SampleManager. Gradiente lineal de 0,0 a 1,70 minutos de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 %, de 1,70 a 2,40 minutos constante acetonitrilo al 95 %, flujo 0,85 ml/min.

5 CL-EM (Método L6) y CL-EM (Método L7):

Agilent 1290 LC, Agilent MSD, automuestreador HTS PAL. Gradiente lineal de 0,0 a 1,80 minutos de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 %, de 1,80 a 2,50 minutos constante acetonitrilo al 95 %, flujo 1,0 ml/min.

10 La determinación de  $[M+H]^+$  mediante CL-EM en condiciones cromatográficas neutras se realizó con acetonitrilo y agua Millipore que contenía 79 mg/l de carbonato de amonio como eluyentes. Gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % a acetonitrilo al 95 %. Instrumentos:

CL-EM (Método L4):

15 Waters IClass Acquity con espectrofotómetro de masas QDA y automuestreador FTN (columna Waters Acquity 1,7  $\mu$ m 50 mm \* 2,1 mm, temperatura del horno 45 °C, caudal 0,7 ml/min, gradiente 0 (ACN al 10 %) - 2,10 min (ACN al 95 %), 2,10-3,00 min constantes ACN al 95 %)

20 La calibración se realizó con alcan-2-onas de cadena lineal (con 3 a 16 átomos de carbono) con valores de logP conocidos (medición de los valores de logP usando tiempos de retención con interpolación lineal entre alcanonas sucesivas). Los valores de  $\lambda$  máximos se determinaron usando espectros de UV de 200 nm a 400 nm y los valores máximos de las señales cromatográficas.

#### Datos de $^1\text{H}$ RMN

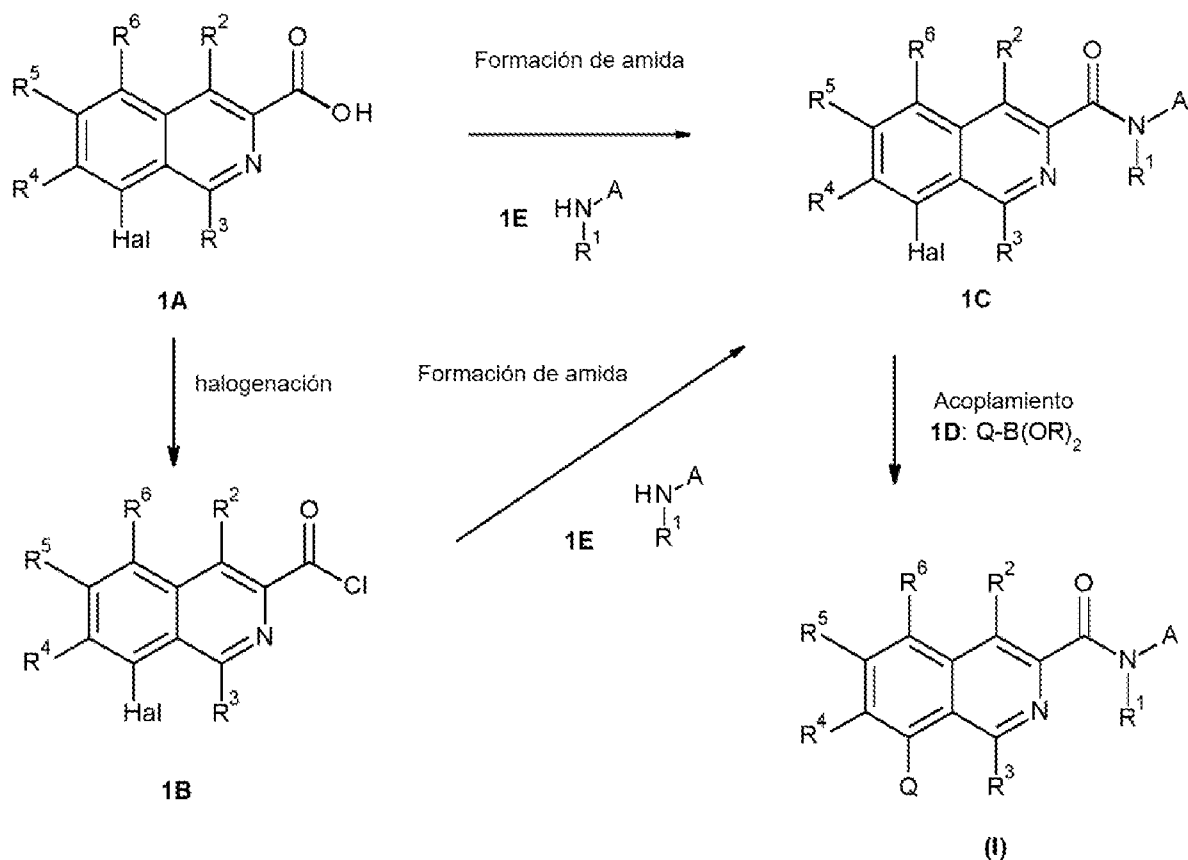
25 Los datos de  $^1\text{H}$  RMN se determinaron con un Bruker Avance 400 (equipado con una celda de flujo (volumen de 60  $\mu$ l), o con un Bruker AVIII 400 equipado con un cabezal de sonda crio CPTCI de 1,7 mm, o con un Bruker AVIII 400 (400,13 MHz) equipado con un cabezal de sonda de 5 mm, o con un Bruker AVII 600 (600,13 MHz) equipado con un cabezal de sonda crio TCI 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 o un Bruker Avance NEO de 600 MHz (cabezal de sonda crio TCI de 5 mm), con tetrametilsilano como referencia (0,00 ppm) y los disolventes  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-d}_6$ . Tipos alternativos de instrumentos para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: Bruker DMX300 ( $^1\text{H}$  RMN: 300 MHz;  $^{13}\text{C}$  RMN: 75 MHz), Bruker Avance III 400 ( $^1\text{H}$  RMN: 400 MHz;  $^{13}\text{C}$  RMN: 100 MHz) o Bruker 400 Ultrashield ( $^1\text{H}$  RMN: 400 MHz;  $^{13}\text{C}$  RMN: 100 MHz).

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

#### 40 SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) puede realizarse de acuerdo con o de forma análoga a los siguientes esquemas (Esquema 1, Esquema 2-1 y Esquema 2-2).

45 Esquema 1:



El acoplamiento de los ácidos carboxílicos **1A** con las aminas **1E** disponibles en el mercado puede realizarse mediante procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos. Esta reacción de acoplamiento se realiza normalmente usando reactivos de acoplamiento bien conocidos, tales como *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida-clorhidrato (EDC), diciclohexilcarbodiimida, 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano, reactivo BOP, *N,N'*-carbonildiimidazol, HBTU y similares para proporcionar amidas **1C**. Se describen síntesis similares en Chem. Commun., 1999, 1847-1848, J. Org. Chem., 1962, 27, 6, 2094-2099, documentos US 20120101125 o WO 2007090068, por ejemplo. Son disolventes adecuados diclorometano, cloroformo, acetato de butilo, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, piridina o similares.

Como alternativa, los ácidos carboxílicos libres **1A** pueden convertirse en un cloruro de ácido **1B** que se acopla con aminas **1E** disponibles en el mercado para proporcionar carboxamidas intermedias **1C**.

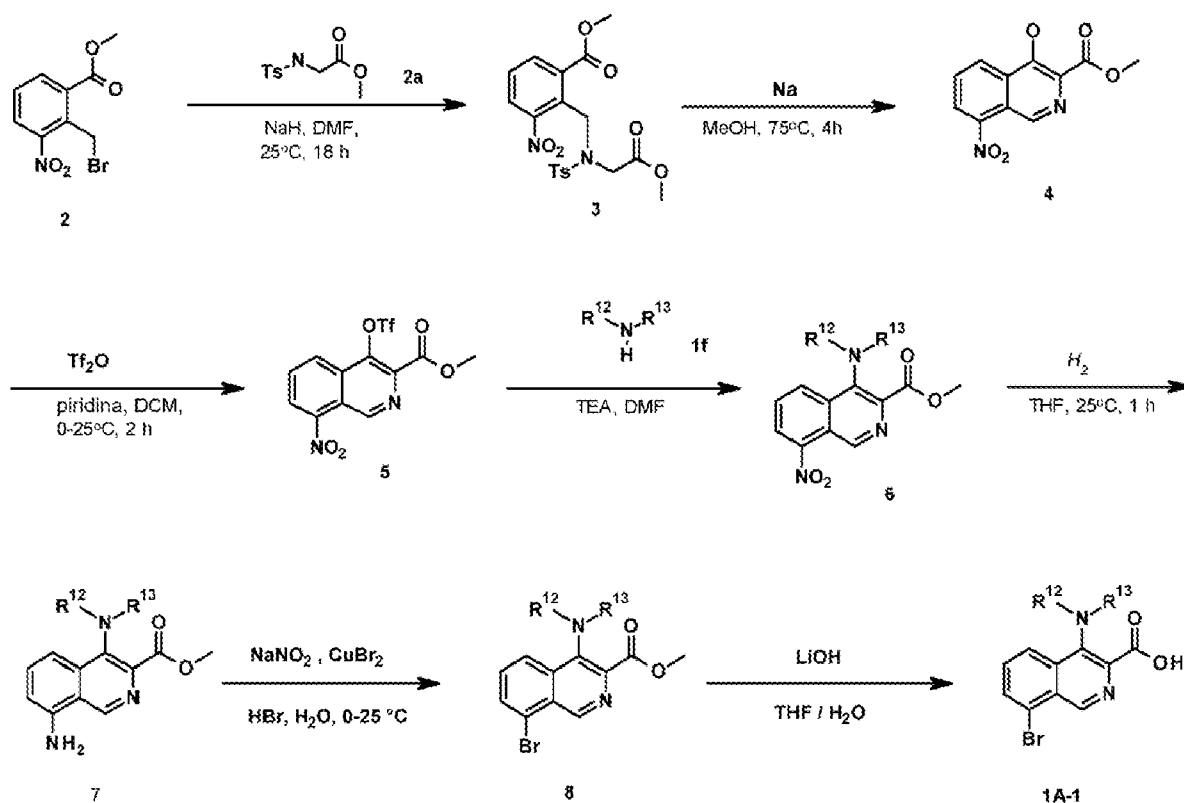
El haluro de ácido **1B** puede prepararse poniendo en contacto los ácidos carboxílicos libres **1A** con un haluro de ácido inorgánico, tal como oxiclورو de fósforo, óxido de fósforo bromuro, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo en condiciones convencionales. Generalmente, esta reacción se realiza usando aproximadamente 1 a 5 equivalentes molares del haluro de ácido inorgánico o cloruro de oxalilo, puro o en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno o similares, a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. En esta reacción también puede usarse un catalizador, tal como dimetilformamida.

Después, el cloruro de ácido **1B** se pone en contacto con al menos un equivalente, preferentemente de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 equivalentes, de aminas **1E** disponibles en el mercado, en condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, caminas terciarias tales como trimetilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y similares como se describe en Chemical Biology & Drug Design (2015), 85(5), 549-564 o el documento WO 2007090068. Una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* de carboxamidas intermedias **1C** con ácidos borónicos o ésteres borónicos disponibles en el mercado **1D**  $\text{Q-B}(\text{OR})_2$  ( $\text{R}=\text{H}$ ;  $\text{R}=\text{Me}$  o  $\text{R,R}$  = pinacolato) en presencia de un catalizador de paladio, como se describe en Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 412-443, Tetrahedron, 58 (2002), 9633-9695 o en el documento WO 2008148867, conduce a los productos finales de fórmula (I).

La síntesis de los compuestos de fórmula **1A** puede realizarse de acuerdo con o de forma análoga a los siguientes

esquemas (Esquema 2-1, Esquema 2-2).

Esquema 2-1:



La síntesis de ácidos isoquinolina-3-carboxílicos sustituidos se conoce generalmente en la técnica y se describe en los documentos US 609373, US 2006217416, WO 2004099206, WO 2004108681, WO 2005014533, WO 2013030358, WO 2016129983 o US 2007090068.

En J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 529-532 se usa metil-1-bromoisoquinolina-3-carboxilato como precursor de un enfoque combinatorio de la estructura central de nuevos ligandos potenciales del receptor periférico de benzodiazepina.

En Tetrahedron Lett. 2002, 43(29), 5079-5081, se publica una nueva síntesis de isoquinolina-3-carboxilatos basándose en la arilación de tipo Heck catalizada por paladio (0) de 2-amidoacrilatos con el yodobenceno 2-sustituido adecuado.

Tetrahedron Lett., 2002, 43(29), 5079-5081 describe una síntesis nueva y general de isoquinolina-3-carboxilatos de metilo a partir de 1,2-dialdehídos aromáticos mediante reacción con derivados de fosfonglicina protegidos, especialmente útiles para la síntesis de nuevas isoquinolinas que portan grupos electronegativos.

Mediante el uso del precursor 5 de trifluorometanosulfonato clave, se obtienen diversos ácidos isoquinolina-3-carboxílicos sustituidos. Los triflatos de isoquinolina son bloques de construcción preferidos en la preparación de isoquinolinas sustituidas. Pueden encontrarse más ejemplos en J. Med. Chem. 1997, 40, 18, 2910-2921, por ejemplo.

Partiendo de 2-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo **2** disponible en el mercado, que reacciona con el N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinato de metilo **2a** disponible en el mercado, se obtiene el intermediario **3**. La síntesis de compuestos de éster de glicina similares protegidos se describe en el documento WO 2007090068 o US 2006217416.

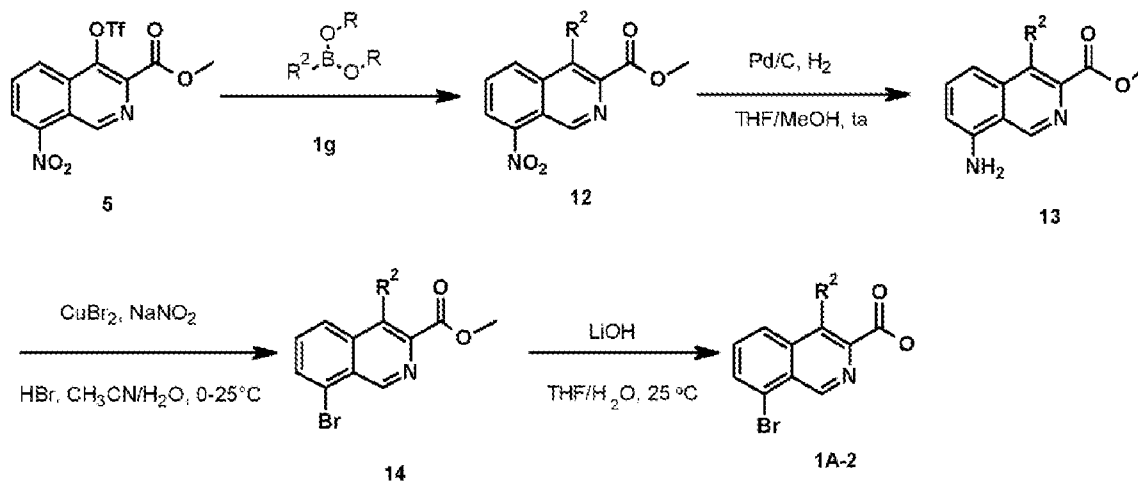
El compuesto **3** puede ciclarse al éster de isoquinolina **4** mediante tratamiento con una base adecuada, tal como, a modo de ejemplo, metóxido de sodio en metanol o *tert*-butóxido de potasio como se describe en el documento WO 2007090068.

Por analogía con Ann. Chim. 1962, 52, 112-120, el Compuesto **4** reacciona con anhídrido trifílico en piridina para producir el intermediario **5** clave.

El triflato de isoquinolina **5** reacciona con las aminas **1f** disponibles en el mercado para producir los intermedios **6**.

Después de reducción del grupo nitro del intermedio **6**, el grupo amino después se convierte a través de la reacción de *Sandmeyer* en el correspondiente éster de bromo **8**. Se realizan reacciones similares en el proceso de sintetizar 4,5-dibromo isoquinolina como se describe en J. Het. Chem., 1967, 410-412. Los intermedios de éster **8** pueden hidrolizarse fácilmente a los correspondientes ácidos carboxílicos **1A-1** con, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en disolventes apropiados tales como alcoholes o éteres cíclicos como se describe en el documento WO 2005014533, por ejemplo.

Esquema 2-2:



10

Una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* de triflato de isoquinolina **5** con ácidos borónicos o ésteres borónicos **1g** disponibles en el mercado  $R^2-B(OR)_2$  ( $R=H$ ;  $R=Me$  o  $R,R$  = pinacolato) como se describe en Letters in Organic Chemistry, 2007, 4 (2), 86-91, Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 412-443, Tetrahedron 2002, 58 (48), 9633-9695 o en el documento WO 2008148867 conduce a los intermedios de nitro **12**.

15

Organic Lett. 2011, 13 (16), 4374-4377 describe la reacción catalizada por paladio (0) de tosilatos con ácidos borónicos.

El éster de nitro **12** se transforma después de la hidrogenación y la posterior reacción de *Sandmeyer* del éster de amino **13** en los intermedios de éster **14** por analogía a J. Het. Chem., 1967, 410-412.

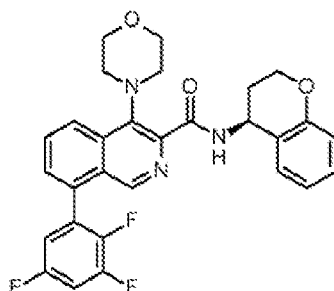
Los ésteres **14** por último se hidrolizan fácilmente a los ácidos carboxílicos **1A-2** con, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en disolventes apropiados tales como alcoholes o éteres cíclicos como se describe en el documento WO 2005014533, por ejemplo.

25

**SECCIÓN EXPERIMENTAL - Ejemplos**

Síntesis de N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo I-1)

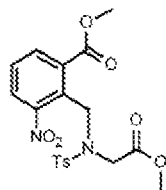
30



**Etapa 1**

35

2-((2-Metoxi-2-oxoetil)[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)metil-3-nitrobenzoato de metilo **3**

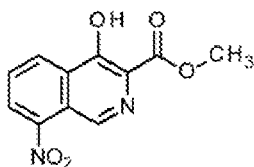


5 A una mezcla del compuesto 2a N-[(4-metilfenil)sulfonyl]glicinato de metilo (170,0 g, 698,8 mmol, 1 eq) en DMF (425 ml) se le añadió NaH (33,7 g, 841,2 mmol, pureza del 60 %, 1,2 eq) en porciones a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, después se añadió una solución del compuesto 2 disponible en el mercado 2-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (212,8 g, 768,7 mmol, 1,1 eq) en DMF (425 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (1 l) a 0 °C, después se diluyó con agua (1 l) y se extrajo tres veces con EtOAc (2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: EtOAc = 50:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto 3 (289,0 g, pureza del 91,5 %, 86,7 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 CLEM: T<sub>r</sub> = 0,839 min; m/z = 437 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 2

### 4-Hidroxi-8-nitroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 4



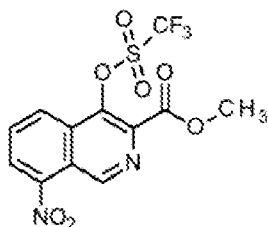
20 A una mezcla de sodio (20,4 g, 886,9 mmol, 3 eq) en MeOH (645 ml) se le añadió el compuesto 3 2-((2-metoxi-2-oxoetil)[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)metil-3-nitrobenzoato de metilo (etapa 1) (129,0 g, 295,6 mmol, 1 eq) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar MeOH. El residuo se cambió a pH = 6-7 mediante la adición de HCl 1 N (300 ml), se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 4-hidroxi-8-nitroisoquinolina-3-carboxilato de metilo (58,35 g, pureza del 91,4 %, 72,7 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.

30 CLEM: T<sub>r</sub> = 0,717 min; m/z = 249 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 11,66 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

## Etapa 3

### 8-Nitro-4-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]isoquinolina-3-carboxilato de metilo 5



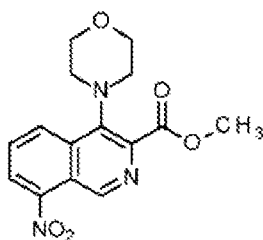
40 A una mezcla del compuesto 4 (etapa 2) (52,0 g, 209,5 mmol, 1 eq) y piridina (66,6 g, 842,5 mmol, 68 ml, 4,02 eq) en DCM (260 ml) se le añadió Tf<sub>2</sub>O (118,0 g, 418,2 mmol, 69 ml, 2 eq) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo tres veces con DCM (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: EtOAc = 20:1 a 10: 1) para proporcionar el compuesto 5 (67,0 g, pureza del 99,8 %, 83,9 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo claro.

CLEM:  $T_r = 0,821$  min;  $m/z = 381$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • = 10,11 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 2H), 8,09 (dd,  $J = 7,8, 8,6$  Hz, 1H), 4,12 (s, 3H).

#### Etapa 4

#### 4-(Morfolin-4-il)-8-nitroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 6



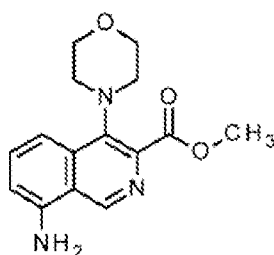
A una mezcla del compuesto 5 (etapa 3) (30,0 g, 78,7 mmol, 1 eq) y morfolina (8,23 g, 94,5 mmol, 1,2 eq) en DMF (150 ml) se le añadió TEA (15,9 g, 157,5 mmol, 2 eq) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, que se lavó con una mezcla de éter de petróleo y EtOAc (10:1, 300 ml), después se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 6 (24,0 g, pureza del 100,0 %, 96,1 % del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.

CLEM:  $T_r = 0,126$  min;  $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • = 9,74 (s, 1H), 8,73 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,88 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 3,25 (s, 4H).

#### Etapa 5

#### 8-Amino-4-(morfolin-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo 7



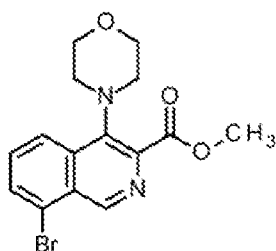
A una solución del compuesto 6 (etapa 4) (12,0 g, 37,8 mmol, 1 eq) en THF (60 ml) se le añadió Pd/C húmedo (10 %, 1,20 g) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en H<sub>2</sub> (0,10 MPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 7 (10,0 g, pureza del 99,2 %, 91,3 % del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.

CLEM:  $T_r = 0,595$  min;  $m/z = 288$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • = 9,08 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 3,23 (s, 4H).

#### Etapa 6

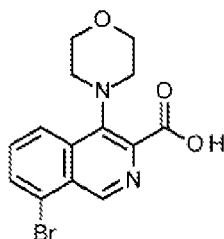
#### 8-Bromo-4-(morfolin-4-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo, sal de HBr 8



- 5 A una mezcla del compuesto **7** (etapa 5) (15,0 g, 51,8 mmol, 1 eq) en HBr (75 ml), agua (30 ml) y MeCN (75 ml) se le añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (4,64 g, 67,3 mmol, 1,3 eq) en agua (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se añadió en una solución de CuBr<sub>2</sub> (6,95 g, 31,1 mmol, 0,6 eq) en HBr (120 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (2 l) lentamente, y se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **8** (13,3 g en forma de sal de HBr, pureza del 81,1 %, 48,2 % del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.
- 10 CLEM: T<sub>r</sub> = 0,917 min; m/z = 352 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 9,67 - 8,91 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 - 3,77 (m, 4H), 3,13 - 3,05 (m, 4H).

#### Etapa 7

- 15 **Ácido 8-bromo-4-(morfolin-4-il)isoquinolina-3-carboxílico 1A-3**

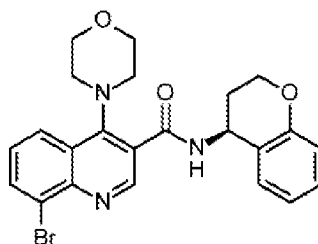


- 20 A una mezcla del compuesto **8** (etapa 6) (15,0 g, 34,7 mmol, 1 eq, sal de HBr) en agua (15 ml), THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,28 g, 173,6 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se cambió a pH = 3-4 mediante la adición de HCl 1 M (150 ml) y después se extrajo con DCM (200 ml \* 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **1A-3** (5,50 g, pureza del 96,5 %, 45,4 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.
- 25 CLEM: T<sub>r</sub> = 0,680 min; m/z = 339 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 13,59 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,15 (s, 4H).

#### Etapa 8

- 8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolina-3-carboxamida 1C-1**



- 35 A una suspensión de **1A-3** (etapa 7) ácido 8-bromo-4-(morfolin-4-il)isoquinolina-3-carboxílico (1,0 g, 2,97 mmol) en tolueno seco (25 ml) se le añadieron 2 gotas de DMF. Después se añadió cloruro de tionilo (530 mg, 4,46 mmol) gota a gota en 2 minutos. Después de agitar durante 3 h a 70 °C la mezcla se concentró al vacío, y después de añadir THF (25 ml), clorhidrato de (S)-croman-4-amina (550 mg, 2,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 g, 10 mmol) se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente.
- 40

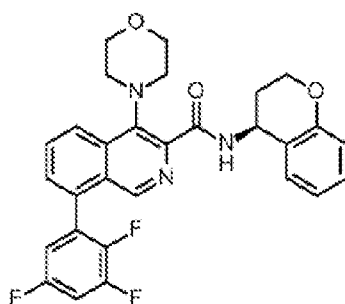
Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de un cartucho de sulfato de sodio/gel de sílice y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc/ciclohexano proporcionó 410 mg (pureza del 97,6 %, 28,8 % del r.t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método L3): Índice = 923; m/z = 469 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 9,25 (s, 1H), 9,03 - 9,01 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,81 - 6,79 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 4H), 3,20 - 3,17 (m, 4H), 2,23 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H).

### Etapa 9

15 **N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1-1)**



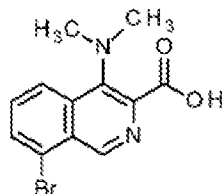
20 Una mezcla de 8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)quinolina-3-carboxamida (etapa 8) (100 mg, 0,214 mmol) y bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (II) (14 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de ácido (2,3,5-trifluorofenil)borónico (80 mg, 0,455 mmol), carbonato de sodio (230 mg, 2,17 mmol) y agua (0,85 ml) se continuó agitando durante 18 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los disolventes se secaron y se retiraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc/ciclohexano proporcionó 27 mg (pureza del 94,5 %, 23 % del r.t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método L6): Índice = 1019; m/z = 520 (M+H)<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 8,99 - 8,97 (m, 1H), 8,76 - 8,75 (m, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,19 - 2,07 (m, 2H).

35 El intermedio **1A-4** se ha preparado en forma de un sólido de color amarillo de forma similar a la descrita en la etapa 7.

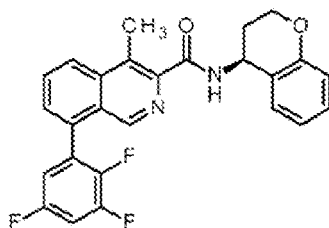
### Ácido 8-bromo-4-(dimetilamino)isoquinolina-3-carboxílico 1A-4



40 CLEM: T<sub>r</sub> = 0,722 min; m/z = 295 (M)<sup>+</sup>

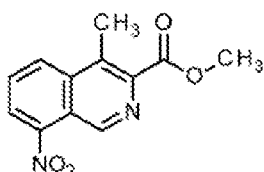
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 9,19 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H).

45 **Síntesis de N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metil-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1-2)**



### Etapa 1

#### 5 4-Metil-8-nitroisoquinolina-3-carboxilato de metilo 12



Una mezcla de 8-nitro-4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]isoquinolina-3-carboxilato de metilo 5 (30,0 g, 78,9 mmol, 1,00 eq), ácido metilborónico (14,2 g, 237 mmol, 3,00 eq),  $K_3PO_4$  (67,0 g, 316 mmol, 4,00 eq) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (5,77 g, 7,89 mmol, 0,10 eq) se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo/EtOAc/DCM (100 ml/100 ml/30 ml) para proporcionar el compuesto **12** (17,0 g, pureza del 97,3 %, 85,2 % del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.

15

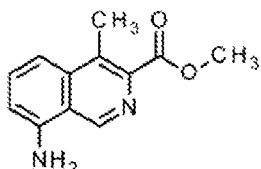
CLEM:  $T_r = 0,889$  min;  $m/z = 247$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9,60 (s, 1H), 8,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,08 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

20

### Etapa 2

#### 8-Amino-4-metilisoquinolina-3-carboxilato de metilo 13



25

A una solución del compuesto **12** (etapa 1) (17,0 g, 69,0 mmol, 1,00 eq) en THF (63,0 ml)/MeOH (21,0 ml) se le añadió Pd/C (10,0 g, pureza del 10,0 %). La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en atmósfera de  $H_2$  (0,10 MPa (15 psi)) durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (100 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **13** (15,2 g, pureza del 93,6 %, 95,3 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.

30

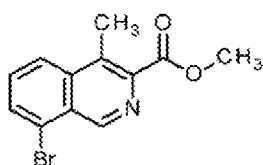
CLEM:  $T_r = 0,857$  min;  $m/z = 217$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9,35 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,25 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

35

### Etapa 3

#### 40 8-Bromo-4-metilisoquinolina-3-carboxilato de metilo 14



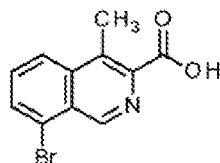
5 A una mezcla del compuesto 13 (etapa 2) (11,4 g, 52,7 mmol, 1,00 eq) en HBr (50,0 ml, pureza del 40 %)/agua (20,0 ml)/CH<sub>3</sub>CN (50,0 ml) enfriada a 0 °C, se le añadieron NaNO<sub>2</sub> (4,73 g, 68,6 mmol, 1,30 eq) en agua (20,0 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después la mezcla se añadió a CuBr<sub>2</sub> (7,64 g, 34,2 mmol, 1,60 ml, 0,65 eq) en HBr (75 ml, pureza del 40 %) a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se ajustó a pH = 10 con NaOH acuoso al 10 %, se extrajo con DCM (500 ml) y se separó. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc: DCM = 6:1:0,2~3:1:0,2) para proporcionar el compuesto **14** (3,20 g, pureza del 98,5 %, 21,2 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.

CLEM: Tr = 0,868 min; m/z = 281 (M+H)<sup>+</sup>

#### Etapa 4

15

#### Ácido 8-bromo-4-metilisoquinolina-3-carboxílico 1A-5



20 A una solución del compuesto **14** (etapa 3) (3,20 g, 11,4 mmol, 1,00 eq) en agua (30,0 ml)/THF (30,0 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,92 g, 45,7 mmol, 4,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml), se ajustó a pH = 3~4 con HCl 4 N, apareció un precipitado de color amarillo. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar **1A-5** (2,50 g, pureza del 99,6 %, 82,2 % del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.

25

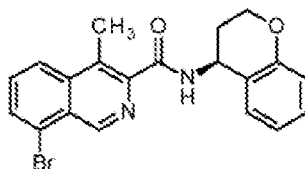
CLEM: Tr = 0,668 min; m/z = 266 (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 13,4 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).

30

#### Etapa 5

#### 8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metilisoquinolina-3-carboxamida 1C-2



35

Una suspensión de ácido 8-bromo-4-metilisoquinolina-3-carboxílico (etapa 4) (400 mg, 1,50 mmol) y di-1H-imidazol-1-ilmetanona (265 mg, 1,63 mmol) en THF seco (15 ml) se agitó durante una noche a 60 °C. Después de añadir clorhidrato de (S)-croman-4-amina (283 mg, 1,52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (900 mg, 6,96 mmol) se continuó agitando durante una noche a 60 °C.

40

Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de un cartucho de sulfato de sodio/gel de sílice y se concentró al vacío y produjeron 375 mg (pureza del 95 % de acuerdo con <sup>1</sup>H RMN, 62,8 % del r.t.) del compuesto del título.

45

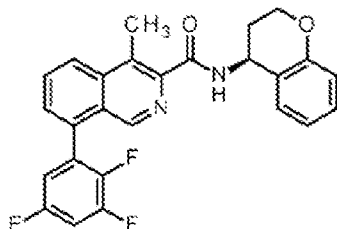
CL-EM (Método L3): Índice = 1027; m/z = 398 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 9,36 (s, 1H), 9,05 - 9,03 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,81 - 6,79 (m, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H).

50

## Etapa 6

## N-[[4S]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metil-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1-2)

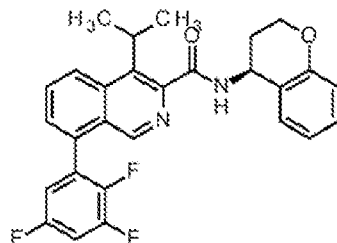


Una mezcla de 8-Bromo-N-[[4S]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metilisoquinolina-3-carboxamida (etapa 5) (150 mg, 0,378 mmol) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (36 mg, 0,051 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de ácido (2,3,5-trifluorofenil)borónico (275 mg, 1,56 mmol), carbonato de sodio (730 mg, 6,89 mmol) y agua (1,05 ml) se continuó agitando durante 18 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los disolventes se secaron y se retiraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc/ciclohexano proporcionó 111 mg (pureza del 100 %, 65,6 % del r.t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método L3): Índice = 1109; m/z = 449 (M+H)<sup>+</sup>

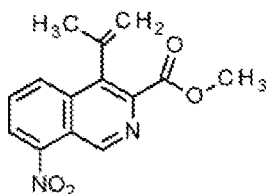
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • = 9,00 - 8,97 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,40 - 8,38 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,36 (a, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,33 - 5,28 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 2H).

## Síntesis de N-[[4S]-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-isopropil-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1-3).



## Etapa 1

## 8-Nitro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo 15



Una mezcla de 8-nitro-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]isoquinolina-3-carboxilato de metilo 5 (30,0 g, 78,9 mmol, 1 eq), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (23,4 g, 158 mmol, 2 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5,50 g, 7,52 mmol, 0,095 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,1 g, 237 mmol, 3,01 eq) en dioxano (150 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y después la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dejar un residuo que se agitó en éter de petróleo/EtOAc (1:1, 150 ml) durante 0,5 h. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto **15** (18,5 g, pureza del 99,0 %, 85,3 % del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.

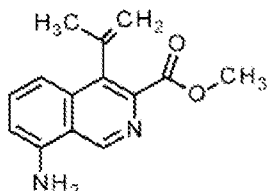
CLEM: Tr = 0,87 min; m/z = 273 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • = 9,98 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,58 - 5,53 (m, 1H),

5,00 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

## Etapa 2

### 5 8-Amino-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo 16

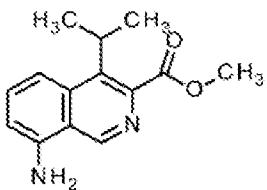


10 A una solución de 8-nitro-4-(prop-1-en-2-il)isoquinolina-3-carboxilato de metilo **15** (etapa 1) (18,0 g, 65,4 mmol, 1 eq) en THF (90,0 ml) y MeOH (90,0 ml) se le añadió Pd/C (5,00 g, pureza del 10 %, 1,00 eq) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en H<sub>2</sub> (0,10 MPa (15 psi)) a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **16** (16,5 g, pureza del 92,9 %, 95,7 del r.t.) en forma de un sólido de color naranja.

15 CLEM: Tr = 0,61 min; m/z = 243 (M+H)<sup>+</sup>

## Etapa 3

### 8-Amino-4-isopropilisoquinolina-3-carboxilato de metilo 17

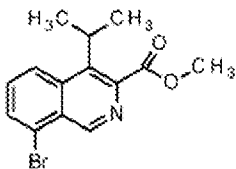


20 A una solución del compuesto **16** (etapa 2) (16,5 g, 68,1 mmol, 1 eq) en MeOH (100 ml) y THF (50,0 ml) se le añadió PtO<sub>2</sub> (1,65 g, 7,27 mmol, 0,107 eq) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en H<sub>2</sub> (0,10 MPa (15 psi)) a 35 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **17** (16,4 g, pureza del 93,0 %, 91,7 del r.t.) en forma de un sólido de color amarillo.

25 CLEM: Tr = 0,671 min; m/z = 245 (M+H)<sup>+</sup>

## 30 Etapa 4

### 8-Bromo-4-isopropilisoquinolina-3-carboxilato de metilo 18



35 A una solución del compuesto **17** (etapa 3) (15,8 g, 64,7 mmol, 1,00 eq) en HBr (50,0 ml) y CH<sub>3</sub>CN (50,0 ml) se le añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (5,37 g, 77,9 mmol, 1,20 eq) en agua (20,0 ml) a -5~0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después, la mezcla de reacción se le añadió a una solución de CuBr<sub>2</sub> (7,24 g, 32,4 mmol, 1,52 ml, 0,501 eq) en HBr (20,0 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20~25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). A la mezcla se le añadió NaOH al 10 % para ajustar a pH 8~9. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 4/1, f<sub>R</sub> = se recogió 0,6) para proporcionar el compuesto **18** (7,40 g, 94,2 % purity, 35 % del r.t.) en forma de un aceite de color pardo claro.

40 CLEM: Tr = 0,918 min; m/z = 308 (M)<sup>+</sup>

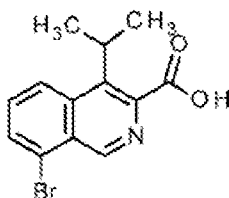
45

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\bullet$  = 9,53 (s, 1H), 8,30 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J$  = 7,6, 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 1,56 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 6H).

#### Etapa 5

5

#### Ácido 8-bromo-4-isopropilisoquinolina-3-carboxílico 1A-6



10 A una solución del compuesto **18** (etapa 4) (6,3 g, 19,26 mmol, 1,00 eq) en THF (20,0 ml), MeOH (10,0 ml) y agua (30,0 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,42 g, 57,8 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 20~25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a ~40,0 ml. Se añadieron agua (50,0 ml) y DCM (100 ml). A la mezcla resultante se le añadió HCl 4 N para ajustar a pH 3~4. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con salmuera (50,0 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar

15 **1A-6** (5,80 g, pureza del 95,9 %, 98,2 del r.t.) en forma de un sólido de color pardo.

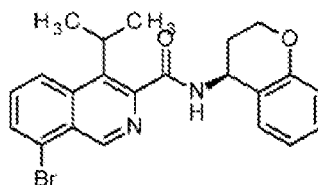
CLEM:  $T_r$  = 0,699 min;  $m/z$  = 295 (M+H) $^+$

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\bullet$  = 9,72 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 7,6, 8,8 Hz, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 1,61 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 6H).

#### Etapa 6

25

#### 8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-isopropilisoquinolina-3-carboxamida 1C-3



30 A una suspensión de ácido 8-bromo-4-isopropilisoquinolina-3-carboxílico (etapa 5) (500 mg, 1,70 mmol) en tolueno seco (20 ml) se le añadieron 2 gotas de DMF. Después se añadió cloruro de tionilo (430 mg, 3,61 mmol) gota a gota en 2 minutos. Después de agitar durante 3 h a 70 °C la mezcla se concentró al vacío, y después de añadir THF (20 ml), clorhidrato de (S)-croman-4-amina (320 mg, 1,72 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 g, 7,74 mmol) se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente.

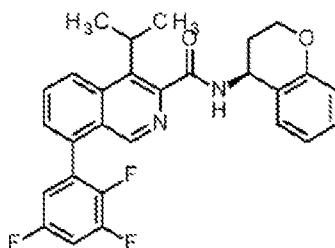
35 Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de un cartucho de sulfato de sodio/gel de sílice y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc/ciclohexano proporcionó 193 mg (pureza del 100 %, 26,7 % del r.t.) del compuesto del título.

40 CL-EM (Método 3): Índice = 1000;  $m/z$  = 426 (M+H) $^+$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\bullet$  = 9,37 (s, 1H), 8,98 - 8,96 (m, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,32 - 5,30 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 3,82 (sept, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,53 (dd, 6H).

#### Etapa 7

**N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-isopropil-8-(2,3,5-trifluorofenil)isoquinolina-3-carboxamida (ejemplo 1-3).**

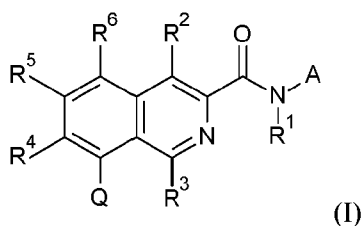


Una mezcla de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-isopropilisoquinolina-3-carboxamida (etapa 6) (90 mg, 0,212 mmol) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (12 mg, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de ácido (2,3,5-trifluorofenil)borónico (50 mg, 0,284 mmol), carbonato de sodio (220 mg, 2,08 mmol) y agua (0,65 ml) se continuó agitando durante 18 h a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los disolventes se secaron y se retiraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc/ciclohexano produjo 17 mg (pureza del 95 %, 16 % del r.t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 3): Índice = 1091;  $m/z = 477 (M+H)^+$

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,95 - 8,93 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,53 - 8,51 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,79 - 6,77 (m, 1H), 5,33 - 5,29 (m, 1H), 4,27 - 4,25 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (sept, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,57 (dd, 6H).

TABLA 1: Ejemplos



Número	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
I-4	H	isopropilo	H	H	H	H	3,5-diclorofenilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
I-5	H	isopropilo	H	H	H	H	3-terc-butil-5-fluorofenilo	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
<u>ejemplo comparativo</u> I-6	H	dimetilamino	H	H	H	H	3-terc-butil-5-fluorofenilo	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo
I-7	H	metilo	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenilo	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
I-8	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	3,5-diclorofenilo	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo

ES 3 027 846 T3

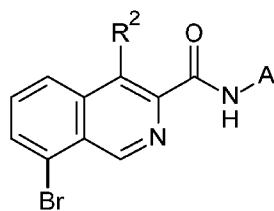
(continuación)

Número	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
I-9	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenilo	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo
I-10	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	3-terc-butil-5-fluorofenilo	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo
I-11	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	3,5-diclorofenilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
I-12	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	3-terc-butil-5-clorofenilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
I-13	H	metilo	H	H	H	H	3,5-diclorofenilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
I-14	H	metilo	H	H	H	H	2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
I-15	H	morfolin-4-ilo	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenilo	6-fluoro-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-ilo

TABLA 1a: Datos de <sup>1</sup>H RMN

Número	<sup>1</sup> H RMN [• ppm]; disolvente DMSO-d <sub>6</sub>
I-4	8,93 - 8,91 (m, 2H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,79 - 6,77 (m, 1H), 5,33 - 5,28 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 3,91 (sept, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,56 (dd, 6H)
I-5	8,93 (s, 1H), 8,80 - 8,78 (m, 1H), 8,45 - 8,43 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,18 (m, 7H), 5,57 - 5,55 (m, 1H), 3,93 (sept, 1H), 3,02 - 2,96 (m, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,57 (dd, 6H), 1,33 (s, 9H)
I-6	8,81 (s, 1H), 8,74 - 8,71 (m, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,37 - 7,12 (m, 7H), 5,25 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,76 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)
I-7	8,88 - 8,85 (m, 2H), 8,40 - 8,38 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,78 - 7,77 (m, 2H), 7,38 - 7,20 (m, 5H), 5,56 (m, 1H), 3,02 - 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,03 - 2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 3H)
I-8	8,85 (s, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 8,47 - 8,45 (m, 1H), 7,94 - 7,62 (m, 5H), 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,09 - 1,79 (m, 4H)
I-9	8,83 - 8,81 (m, 1H), 8,76 - 8,75 (m, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,75 - 7,10 (m, 7H), 5,26 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 4H)
I-10	8,86 (s, 1H), 8,82 - 8,79 (m, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,67 - 7,66 (m, 1H), 7,39 - 7,12 (m, 7H), 5,27 (m, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)
I-11	8,99 - 8,96 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,47 - 8,44 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,78 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,29 - 4,27 (m, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 4H), 3,24 - 3,19 (m, 4H), 2,18 - 2,08 (m, 2H)
I-12	8,98 - 8,96 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)
I-13	9,01 - 8,99 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,63 - 7,62 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 2H)
I-14	9,00 - 8,97 (m, 1H), 8,75 - 8,74 (m, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,33 - 5,28 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 4,03 - 3,95 (c, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H)
I-15	9,10 - 9,08 (m, 1H), 8,79 - 8,78 (m, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,34 (a, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 3,23 - 3,14 (m, 6H), 2,24 - 2,22 (m, 2H)

5 TABLA 2: Intermedios



1C-1 a 1C9

Número	R2	A
1C-1	morfolin-4-ilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
1C-2	metilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
1C-3	isopropilo	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
1C-4	metilo	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
1C-5	isopropilo	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo
ejemplo comparativo 1C-6	dimetilamino	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo
1C-7	morfolin-4-ilo	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo
1C-8	dimetilamino	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo
1C-9	morfolin-4-ilo	6-fluoro-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-ilo

5

TABLA 2a: Datos intermedios de 1H RMN

Número	<sup>1</sup> H RMN [• ppm]; disolvente DMSO-d <sub>6</sub>
1C-1	9,25 (s, 1H), 9,03 - 9,01 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,81 - 6,79 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 4H), 3,20 - 3,17 (m, 4H), 2,23 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H)
1C-2	9,36 (s, 1H), 9,05 - 9,03 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,81 - 6,79 (m, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H)
1C-3	9,37 (s, 1H), 8,98 - 8,96 (m, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 5,32 - 5,30 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 3,82 (sept, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,53 (dd, 6H)
1C-4	9,36 (m, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 4H), 5,61 - 5,55 (c, 1H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H)
1C-5	9,37 (m, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 5,60 - 5,54 (c, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 2,48 - 2,46 (m, 1H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,53 (dd, 6H)
Número	<sup>1</sup> H RMN [• ppm]; disolvente DMSO-d <sub>6</sub>
1C-6	9,19 (m, 1H), 8,80 - 8,78 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 2,05 - 1,78 (m, 4H)
1C-7	9,25 (m, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,05 - 8,04 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 5,27 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 4H), 3,21 - 3,17 (m, 4H), 2,79 - 2,75 (m, 2H), 2,10 - 1,75 (m, 4H)
1C-8	9,19 (m, 1H), 8,96 - 8,94 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,29 - 4,27 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H)
1C-9	9,27 (s, 1H), 9,13 - 9,11 (m, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 3,18 - 3,15 (m, 6H), 2,26 - 2,22 (m, 2H)

## SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

10 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
- 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.

5

10 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:

15

### **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 de *Caenorhabditis elegans* estable**

20 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) se hicieron pases de células CHO 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, CO<sub>2</sub> 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<sup>+</sup>. 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*.

25

30

#### **Condiciones de los cultivos celulares**

35

Las células se cultivaron a 37 °C y con CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 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.

45

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, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 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.

50

#### **Estadísticas**

55

Los datos se evaluaron usando el software ActivityBase XLfit (IDBS) para el ajuste de curvas y el cálculo de la concentración efectiva media máxima (CE<sub>50</sub>) y se expresan como logaritmo decádico negativo (pE<sub>50</sub>).

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE<sub>50</sub> > 6,5-7,5: I-13.

60

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE<sub>50</sub> > 7,5-8,5: I-8.

### **Ensayo *in vitro* 2: Slo-1 de *D. immitis* - Acción a una estirpe celular de *D. immitis* recombinante**

65 **Generación de una estirpe celular CHO de *D. immitis*\_Slo-1 estable**

Se obtuvo una estirpe de células CHO de la ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plasmídico para expresar Slo-1 de *Dirofilaria immitis* (basándose en la secuencia proteica JQ730003, con codones optimizados para hámster), se hicieron pases de células CHO hasta una confluencia del 40 % antes de añadir la solución de transfección al cultivo celular. La solución de transfección incluía 300  $\mu$ l de OptiMEM (Life Technologies, N.º: 31985), 2  $\mu$ l (= 6  $\mu$ g) de ADN plasmídico que contenía el gen Slo 1 de *D. immitis* y 9  $\mu$ l de FugeneHD (Promega, N.º: E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> 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<sup>+</sup>. 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-1 de *D. immitis*.

#### 15 **Condiciones de los cultivos celulares**

Las células se cultivaron a 37 °C y con CO<sub>2</sub> 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).

#### 20 **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 CO<sub>2</sub> 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, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 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.

30 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, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 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.

#### 35 **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 (CE<sub>50</sub>) y se expresan como logaritmo decádico negativo (pE<sub>50</sub>).

40 Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE<sub>50</sub> > 5,3 - 6,5: I-2, I-7, I-8, I-11, I-12, I-15.

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE<sub>50</sub> > 6,5-7,5: I-3, I-4, I-9.

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pE<sub>50</sub> > 7,5 - 8,5: I-1.

45

#### **Ensayo in vitro 3: Nippostrongylus brasiliensis (NIPOBR)**

Se lavaron *Nippostrongylus brasiliensis* adultos con tampón salino que contenía penicilina 100 U/ml, estreptomycin 0,1 mg/ml y anfotericina B 2,5  $\mu$ g/ml. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y los gusanos se incubaron en medio en una concentración final de 10  $\mu$ g/ml (10 ppm). Se usó una alícuota del medio para determinar la actividad de acetilcolina esterasa en comparación con un control negativo. El principio de medir la acetilcolina esterasa como lectura de la actividad antihelmíntica se describió en Rapson *et al.* (1986) y Rapson *et al.* (1987).

55 Para los siguientes ejemplos, la actividad (reducción de AChE en comparación con el control negativo) fue superior al 80 % a 10  $\mu$ g/ml: I-1, I-2, I-3, I-4, I-7, I-8, I-9, I-11, I-12, I-13.

#### **Ensayo in vitro 4: 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 CE<sub>50</sub>.

65

Para los siguientes ejemplos, la CE<sub>50</sub> fue <10 ppm: I-6, I-14, 1C-1, 1C-2, 1C-3, 1C-4, 1C-5, 1C-7, 1C-9.

Para los siguientes ejemplos, la CE<sub>50</sub> fue <1 ppm: I-5, I-10, I-15.

5 Para los siguientes ejemplos, la CE<sub>50</sub> fue <0,1 ppm: I-1, I-2, I-3, I-4, I-7, I-8, I-9, I-11, I-12, I-13.

**Ensayo in vitro 5: *Dirofilaria immitis* (DIROIM L4)**

10 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 CE<sub>50</sub>.

Para los siguientes ejemplos, la CE<sub>50</sub> fue <1 ppm: I-5, I-7, I-10, I-13.

20 Para los siguientes ejemplos, la CE<sub>50</sub> fue <0,1 ppm: I-1, I-2, I-3, I-4, I-8, I-9, I-11, I-12, I-15.

**Ejemplos de formulación F-1 a F-15**

25 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 disuelve en Transcutol. Después de la solución en Transcutol, se añaden Cremophor y solución salina isotónica.

30 Los ejemplos de una formulación de acuerdo con la presente invención son los siguientes Ejemplos de formulación F-1 a F-15. En el mismo, una sustancia activa de acuerdo con los Ejemplos I-1 a I-15 se disuelve en Transcutol para formar una solución madre A-1 a A-15. Después, se toman 0,100 ml de esta solución madre A-1 a A-15 y se añaden 0,100 ml de Cremophor EL y 0,800 ml de solución salina isotónica. Las formulaciones líquidas resultantes (ejemplos de formulación F-1 a F-15) tienen un volumen de 1 ml.

**Solución madre A-1 a A-15:**

35

4,0 mg	compuesto de ejemplo I-1 a I-15
0,100 ml	Transcutol.

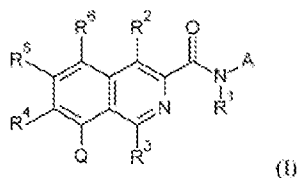
**Ejemplo de formulación I-1 a I-15:**

40

0,100 ml	solución madre A-1 a A-15,
0,100 ml	Cremophor EL y
0,800 ml	solución salina isotónica.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):

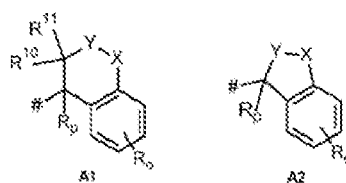


5

en la que:

A es A1 o A2,

10



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

15

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

20

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR<sup>9</sup>-, -S(O)-NR<sup>9</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>- y -SO<sub>2</sub>-O-,

25

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

30

fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

35

heterocicil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el sustituyente heterocicilo 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

45

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

50

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-, -OR<sup>14</sup>-, -SR<sup>15</sup>-, -S(O)R<sup>15</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada

- uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- heterocicliil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),
- o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- hidrógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-;
- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-

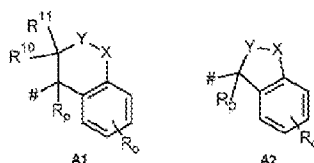


alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterocicliil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, -CHO, nitro, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicliilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterocicliilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, en donde, cuando Y es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en donde cuando X es O, S o N-R<sup>9</sup>, ninguno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>, en donde al menos uno de X e Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, o

X, Y forman juntos un miembro anular seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR<sup>9</sup>-, -S(O)-NR<sup>9</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>- y -SO<sub>2</sub>-O-,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-NH-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-, -OR<sup>14</sup>-, -SR<sup>15</sup>-, -S(O)R<sup>15</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterocicli-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

5 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,

10 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

15 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;

30 heterocicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

35 fenilo, benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

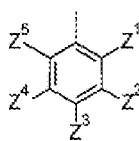
45 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

60 R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

65 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-





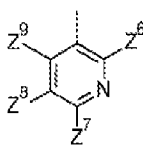
(Q1)

en la que:

- 5 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, -CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterociclilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF<sub>5</sub>, ciano, CHO, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(SO<sub>2</sub>-[alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>])(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alcoxiimino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que a su vez está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH<sub>2</sub>-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CONH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHCO(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCO(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q2)

# ES 3 027 846 T3

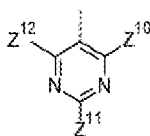


(Q2)

en la que:

- 5 Z<sup>6</sup>, Z<sup>7</sup>, Z<sup>8</sup> y Z<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

10 Q es un anillo de pirimidina de fórmula (Q3)

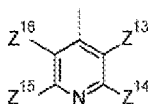


(Q3)

en la que:

- 15 Z<sup>10</sup>, Z<sup>11</sup> y Z<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

20 Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)

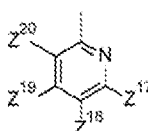


(Q4)

en la que:

- 25 Z<sup>13</sup>, Z<sup>14</sup>, Z<sup>15</sup> y Z<sup>16</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclos monocíclicos seleccionados del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilos de 5 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno a través del cual el anillo de heteroarilo está conectado al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o
- 30
- 35

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)



(Q5)

40

en la que:

5  $Z^{17}$ ,  $Z^{18}$ ,  $Z^{19}$  y  $Z^{20}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)



(Q6)

10

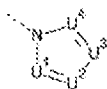
en la que:

15  $T^1 - T^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C- $Z^{21}$  y N- $Z^{22}$ , en donde no más de uno de  $T^1 - T^4$  es O, no más de uno de  $T^1 - T^4$  es S, no más de uno de  $T^1 - T^4$  es N- $Z^{22}$ , y en donde cada  $Z^{21}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y

20 cada  $Z^{22}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

20

Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q7)



(Q7)

25

en la que:

30  $U^1 - U^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C- $Z^{23}$ , en donde no más de tres de  $U^1 - U^4$  son N, y en donde cada  $Z^{23}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

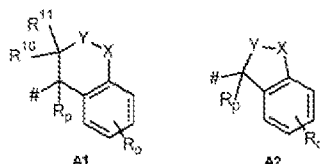
30

35 en donde, cuando Y es O, S o N- $R^9$ , ninguno de  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es -OH, y en donde, cuando X es O, S o N- $R^9$ , ninguno de  $R^7$  y  $R^8$  es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

35

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

40 A es A1 o A2,



A1

A2

o es 0, 1 o 2,

45 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

45

$R_p$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en  $CR^7R^8$ , O, S y N- $R^9$ , en donde al menos uno de X e Y es  $CR^7R^8$ ,

50

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquino

C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

5 hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  
-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;  
-OR<sup>14</sup>;  
-SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,

30 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

35 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>11</sup> es hidrógeno,

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

45 hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

50 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;

55 heterocicil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el sustituyente heterocicilo 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

60 fenilo, benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

65 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

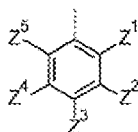
R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 10 heterocicilil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

15 hidrógeno;  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;  
 20 heterocicilil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

30 en la que:

35 Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, heterocicililo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), S-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

40 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

45 Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

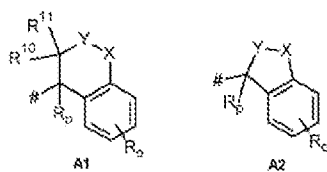
50 Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z<sup>1</sup>, Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

A es A1 o A2,



o es 0, 1 o 2,

5 R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>p</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X se selecciona del grupo que consiste en CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O, S y N-R<sup>9</sup>,

Y es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> u O,

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

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

-OR<sup>14</sup>;

15 -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)- y -C(O)-NH<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

20 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 con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno y halógeno, más preferentemente flúor y cloro,

30

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

35

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un grupo oxo (=O),

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40

R<sup>11</sup> es hidrógeno,

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(=O)-;

45

50 heterocicil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en donde el sustituyente heterocicilo 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

50

55 fenilo y benzo-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

55

60 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 con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo,

60

# ES 3 027 846 T3

ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

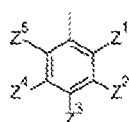
R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y heterocicloalquilo 4 a 10 miembros,

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y un heteroarilo de 6 miembros,

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que:

Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno  
Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, o

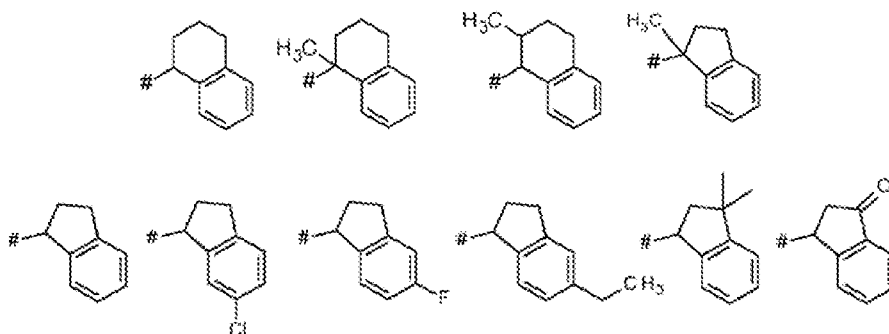
Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo,  
Z<sup>3</sup> y Z<sup>5</sup> son hidrógeno, y

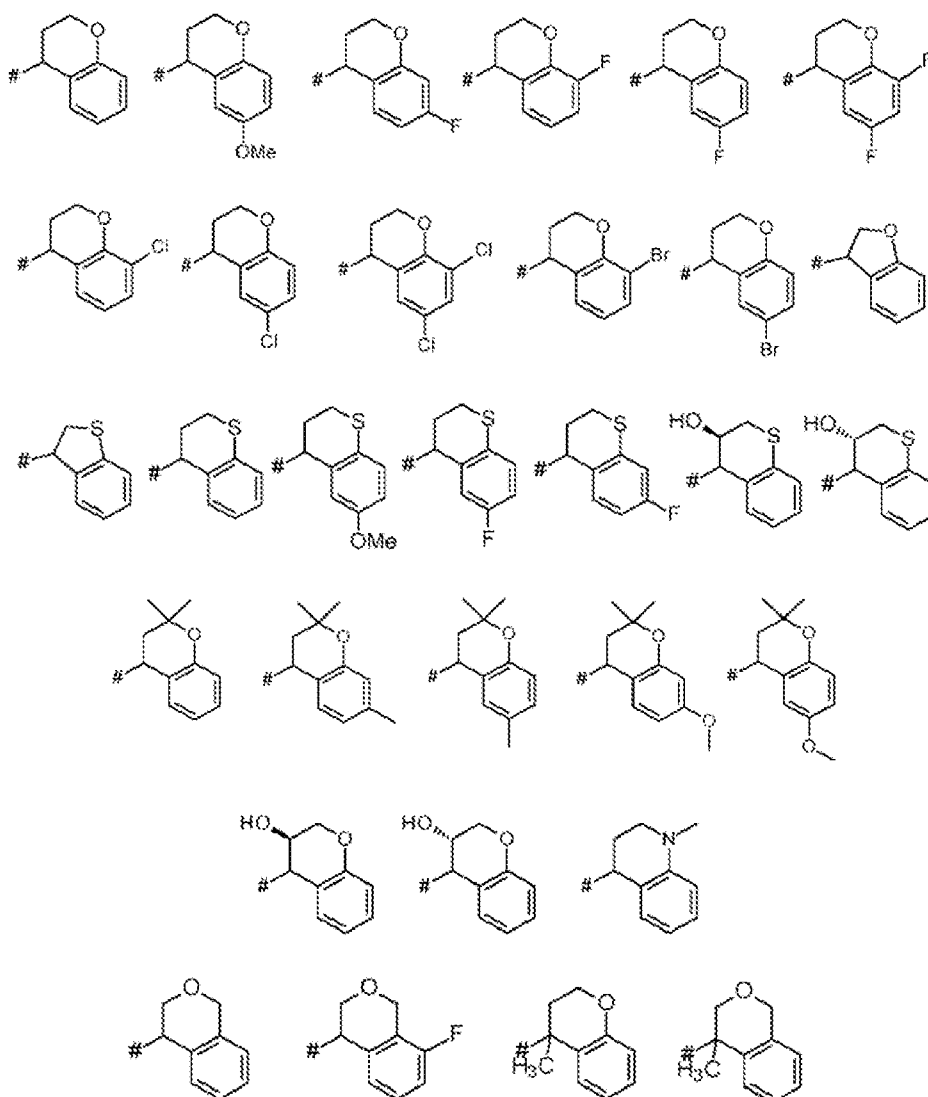
Z<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-

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

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en





5

10

R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo,  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

15

hidrógeno, cloro, yodo, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;  
-OR<sup>14</sup>;  
-SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

20

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etenilo, propenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, etoxi-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, metoxi, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)(C(O)CH<sub>3</sub>); y

25

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, 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, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, piridina, dihidropiridina, pirimidina, tetrahidropirimidina, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, metilo, metil-C(O)-, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidina,

30

35

R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo,  
R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo,

trifluorometoxi y NH<sub>2</sub>, preferentemente hidrógeno, flúor y cloro,  
 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,  
 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,  
 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

5 hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;  
 ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3  
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, metoxi-C(O)-,  
 10 etoxi-C(O)-, *terc*-butoxi-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NMe<sub>2</sub>, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH<sub>2</sub>,  
 NMe<sub>2</sub>, S-metilo, S(O)-metilo, SO<sub>2</sub>-metilo y (EtO)<sub>2</sub>P(=O)-;  
 heterocicilil-metilo, heterocicilil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicililo se selecciona del grupo que  
 consiste en oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano pirrolidina, morfolina, pirazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol,  
 15 piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado  
 independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo;  
 fenilo;  
 2,3-dihidro-1H-indeno y  
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo del oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina,  
 tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes  
 20 seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

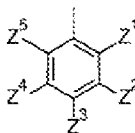
25 metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1  
 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y  
 ciclopentilo; y  
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado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

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

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

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)

35



(Q1)

en la que:

40 Z<sup>1</sup> y Z<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo,  
 trifluorometilo y metoxi,  
 Z<sup>2</sup> y Z<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo,  
 etilo, *terc*-butilo, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe, (2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo y  
 45 morfolinilo, y

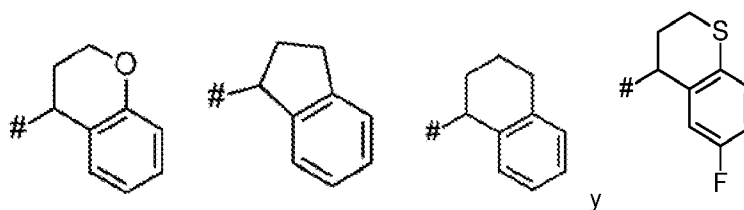
Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi,  
 difluorometoxi y -NMe<sub>2</sub>,

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

50

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en



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

5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en

10 hidrógeno, cloro, yodo, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
 -OR<sup>14</sup>,  
 -SR<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;  
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etenilo, propenilo,  
 15 ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, ciano, etoxi-C(O)-, -C(O)-NH<sub>2</sub>, metoxi, NH<sub>2</sub>,  
 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)(C(O)CH<sub>3</sub>); y  
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, oxetano pirrolidina,  
 tetrahidrofurano, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-  
 20 2H-pirano, 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, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, piridina,  
 dihidropiridina pirimidina, tetrahidropirimidina, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está  
 25 opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>,  
 metilo, metil-C(O)-, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidina,

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

30 hidrógeno, -NH-(C(O)-metilo), metoxi;  
 ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 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)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NMe<sub>2</sub>, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH<sub>2</sub>,  
 NMe<sub>2</sub>, S-metilo, S(O)-metilo, SO<sub>2</sub>-metilo y (EtO)<sub>2</sub>P(=O)-;  
 35 heterocicilil-metilo, heterocicilil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicililo se selecciona del grupo que  
 consiste en oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano pirrolidina, morfolina, pirazol, imidazol, 1,2,4-oxadiazol,  
 piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado  
 independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo;  
 fenilo;  
 40 2,3-dihidro-1H-indeno y  
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo del oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina,  
 tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en

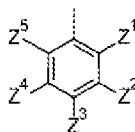
45 metilo, etilo, isopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1  
 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, metilo, metoxi y  
 ciclopentilo; y  
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado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

R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en

50 metilo y etilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado  
 independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y  
 55 piridina,  
 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

5 en la que:

10  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo y ciano, -S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO<sub>2</sub>-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

15  $Z^1$  y  $Z^2$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

20  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

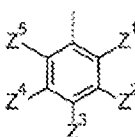
25  $Z^2$  y  $Z^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

30  $Z^1$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:

Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

35 en la que:

40  $Z^1$  y  $Z^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,

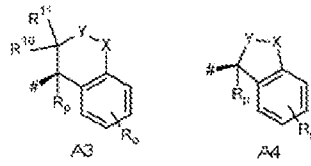
$Z^2$  y  $Z^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, etilo, *terc*-butilo, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe, (2,2,2-trifluoroetil)sulfanilo y morfolinilo, y

45  $Z^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, difluorometoxi y -NMe<sub>2</sub>,

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

50 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde:

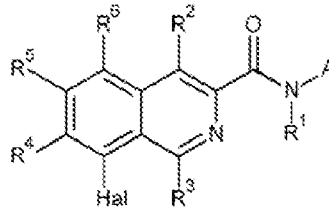
A es A3 o A4



en donde

5  $R_p$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente hidrógeno, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

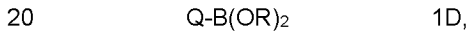
10 11. Un método de tratamiento de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1C**:



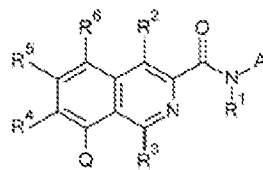
**1C.**

15 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

para reaccionar con un compuesto de fórmula general **1D**:



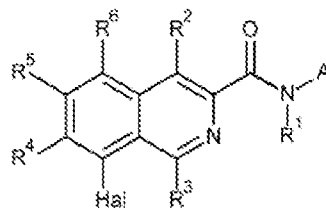
en la que cada R puede ser individualmente H o Me, o ambos R son pinacolato, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



**(I).**

25 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 12. Un compuesto de fórmula general **1C**:



**1C.**

en la que:

R<sup>2</sup> es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

5 A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 10, y

Hal es halógeno,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 14. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el control, el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.

15. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad es una infección helmíntica.