

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 497**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2018 PCT/EP2018/066776**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019 WO19002132**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2018 E 18731489 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3615527**

54 Título: **Nuevos derivados de azaquinolina**

30 Prioridad:

30.06.2017 EP 17179149

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GRIEBENOW, NILS;
ZHUANG, WEI;
KÖHLER, ADELINE;
KULKE, DANIEL;
BÖHM, CLAUDIA;
BÖRNGEN, KIRSTEN;
ILG, THOMAS;
SCHWARZ, HANS-GEORG;
HALLENBACH, WERNER;
GÖRGENS, ULRICH;
HÜBSCH, WALTER;
ALIG, BERND;
HEISLER, IRING y
JANSSEN, ISA, JANA, IRINA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 984 497 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

Nuevos derivados de azaquinolina

5 La presente invención cubre nuevos derivados de azaquinolina de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, métodos para preparar dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos, composiciones y combinaciones farmacéuticas 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
10 infecciones por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y seres humanos, formulaciones que contienen dichos compuestos y métodos para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, más particularmente de infecciones por nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y seres humanos como agente único o en combinación 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 consiguiente, la propagación de la
20 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. Para finalizar, 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.
25

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 (p. ej., praziquantel, bencimidazol y niclosamida).
30

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

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que puedan usarse como antihelmínticos en el campo médico, especialmente veterinario, con una actividad antihelmíntica satisfactoria o mejorada contra 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.
40

Ciertas cinnolincarboxamidas se describen en el documento US 20070142328A1 como agentes adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos y/o trastornos del estado de ánimo o similares.
45

Por otra parte, el documento WO 2013148603 describe cinnolinas y su actividad como inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con BTK.
50

El documento WO 2018/087036 publicado recientemente divulga derivados de quinolina y su uso en el control, tratamiento y/o prevención de enfermedades, tales como infecciones por helmintos.

El documento WO 2016/012485 A1 describe compuestos que poseen propiedades antihelmínticas. Se describen adicionalmente compuestos de este tipo para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos en animales y seres humanos.
55

El documento US 2013/150414 A1 describe derivados de amina específicos que se ha descubierto que poseen actividades como agentes de control de plagas.
60

El documento WO 2007/073283 A1 describe compuestos basados en cinnolina y sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo*, composiciones y métodos de uso de las mismas que proporcionan tratamiento o profilaxis de la demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, así como trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos y/o trastornos del estado de ánimo.
65

Sin embargo, el estado de la técnica no describe nuevos derivados de azaquinolina de fórmula general (I) de la

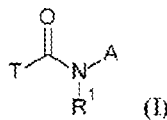
presente invención como se describe y define en el presente documento.

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.

5 En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención interactúan eficazmente con Slo-1 de 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.

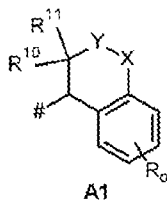
Descripción de la invención

15 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I):



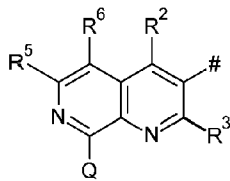
en la que:

20 A es A1,

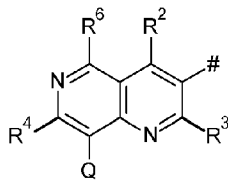


25 o es 0, 1, 2, 3 o 4,
 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸ y O,
 Y es CR⁷R⁸
 T se selecciona de T¹-T⁶

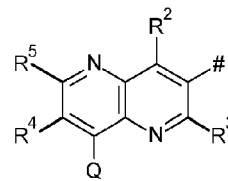
30



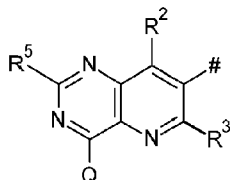
T¹



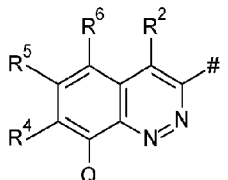
T²



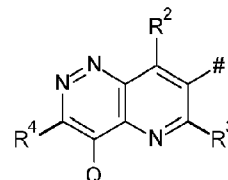
T³



T⁴



T⁵



T⁶

35 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄
 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -NR¹²R¹³, -OR¹⁴, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, -alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂,
 40 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene

de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

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

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

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

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

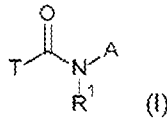
R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, que está
 10 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 halógeno, -OH, ciano, -COOH, un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente
 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano,
 nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-NH₂,

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
 15 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, -C(O)-NH₂,
 -NH₂, -

Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄,
 halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,

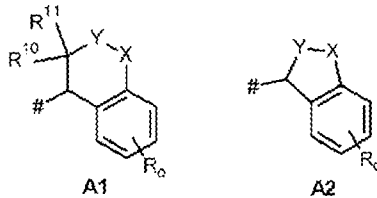
20 en donde cuando X es O, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH,
 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

La presente invención engloba (aunque no todos son parte de la invención, como se define en las reivindicaciones)
 25 compuestos de fórmula general (I):



en la que:

30 A es A1 o A2,



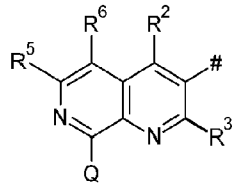
o es 0, 1, 2, 3 o 4,

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

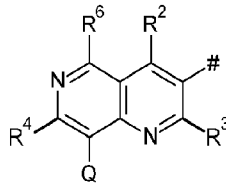
X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹, en donde al menos uno
 de X e Y es CR⁷R⁸, o

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

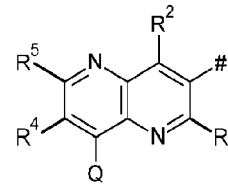
T se selecciona de T¹-T⁶



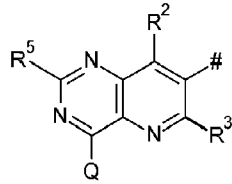
T¹



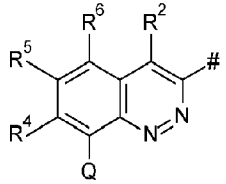
T²



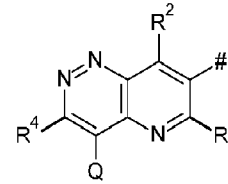
T³



T⁴



T⁵



T⁶

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, halogenocicloalquilo C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄,
 10 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₄, -NH-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, NH₂-alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄-NH-alquil C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo C₁-C₄ y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenil-alquilo C₁-C₄,
 15 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 20 halógeno, -OH, -NO₂, ciano, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

25 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NR¹²R¹³; -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroespirocicloalquilo, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 40 halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-

- 5 N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 10 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,
- 10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,
- 15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,
- 20 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄,
- 25 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- o R⁷ y R⁸ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- 30 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄,
- 35 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 35 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- o R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,
- 40 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(-C(O)alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)(-C(O)alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-; heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo de 6 o 10 miembros y heteroarillo 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, SF₅, ciano, -CHO, nitro, oxo, alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₄, ciano-alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-SO₂(alquilo C₁-C₄), -N(SO₂[alquilo C₁-C₄])(alquilo C₁-C₄), (alcoxiimino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, 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, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₄), -CH₂-NH(alquilo C₁-C₄), -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, 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, -CH₂-S-(alquilo C₁-C₄), -CH₂-S(O)-(alquilo C₁-C₄), -CH₂-SO₂(alquilo C₁-C₄), -S-(alquilo C₁-C₄), -S(O)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -S-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(alquilo C₁-C₄), -NHCO(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales 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 con 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.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "uno o más", p. ej., 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".

Como se utiliza 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" se refiere a un sustituyente unido a un anillo aromático o no aromático que reemplaza un átomo de hidrógeno disponible en el anillo.

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

Como se utiliza 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 utiliza en la memoria descriptiva, incluye "que consiste en".

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:

El término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2,

3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, p. ej. un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), p. ej. un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

5 El término "hidroxialquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" se ha definido anteriormente, y en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo, p. ej., 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.

La expresión "-NH(alquilo C₁-C₄)" o "-N(alquilo C₁-C₄)₂" se refiere a un grupo monovalente, lineal o ramificado, saturado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, p. ej. un grupo metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *N,N*-dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino o *N,N*-dietilamino.

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

La expresión "halogenoalquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. De manera más particular, todos dichos átomos de halógeno son átomos de flúor ("fluoroalquilo C₁-C₄"). Dicho grupo halogenoalquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,3-difluoropropan-2-ilo.

30 El término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a un grupo monovalente, lineal o ramificado, saturado, de fórmula (alquil C₁-C₄)-O-, en el que el término "alquilo C₁-C₄" es como se ha definido anteriormente, p. ej., un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi o *terc*-butoxi.

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

40 El término "alqueno C₂-C₄" se refiere a 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 C₂-C₄ es, por ejemplo, un grupo etenilo (o "vinilo"), prop-2-en-1-ilo (o "alilo"), prop-1-en-1-ilo, but-3-enilo, but-2-enilo, but-1-enilo, prop-1-en-2-ilo (o "isopropenilo"), 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo o 1-metilprop-1-enilo. En particular, dicho grupo es alilo.

45 El término "alquino C₂-C₄" 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 C₂-C₄ 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. En particular, dicho grupo alquino es prop-1-inilo o prop-2-inilo.

50 El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente y monocíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, p. ej., un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

65 La expresión "-NH(cicloalquilo C₃-C₆)" o "-N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆)" se refiere a un grupo monovalente, lineal o ramificado, saturado, en el que cada uno del término "alquilo C₁-C₄" y el término "cicloalquilo C₃-C₆" es como se ha definido anteriormente, p. ej. un grupo ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, *N*-metil-*N*-ciclopropilamino, *N*-etil-*N*-ciclopropilamino, *N*-metil-*N*-ciclobutilamino, *N*-etil-*N*-ciclobutilamino, *N*-metil-*N*-

ciclopentilamino, *N*-etil-*N*-ciclopentilamino, *N*-metil-*N*-ciclohexilamino, o *N*-etil-*N*-ciclohexilamino.

La expresión "benzo-cicloalquilo C₅-C₆" se refiere a un anillo de hidrocarburo bicíclico, monovalente, en donde un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente y monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₅-C₆") está condensado a un anillo de fenilo. Dicho grupo benzo-cicloalquilo C₅-C₆ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo bicíclico, p. ej., un indano (es decir, 2,3-dihidro-1*H*-indeno) o grupo tetralina (es decir, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

El término "espirocicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo bicíclico monovalente, saturado, en el que los dos anillos comparten un átomo de carbono del anillo 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 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" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico, con 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos en el anillo en total (un grupo "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros"), particularmente 4, 5 o 6 átomos en el anillo (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 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 tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tianilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dióxidotiolanilo, 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, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinanilo, por ejemplo; o un anillo de 7 miembros, tal como azepanilo, 1,4-diazepanilo o 1,4-oxazepanilo, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 7 miembros, tal como 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 8 miembros, tales como 5,6-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]pirrol u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 9 miembros, tal como octahidro-1*H*-pirrolo[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.

El término "heteroespirocicloalquilo" se refiere a un heterociclo saturado bicíclico con 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos en el anillo en total, en el que los dos anillos comparten un átomo de carbono común en el anillo, "heteroespirocicloalquilo" que contiene uno o dos heteroátomos de anillo 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 cualquiera de los átomos de carbono, excepto el átomo de carbono espiro, o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Dicho grupo heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxazaespiro[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 andamios 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]-.

La expresión "anillo de 6 o 10 miembros" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico, monovalente, que tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo, p. ej. un grupo fenilo o naftilo.

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

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

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

En general, y salvo que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo o heteroarileno incluyen todas sus formas isoméricas posibles (en la medida en que entren en la definición de los grupos citados), p. ej.: tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Así, 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.

El término "C₁-C₄", como se usa en el presente texto, p. ej. en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₄", "halogenoalquilo C₁-C₄", "hidroxialquilo C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₄" o "halogenoalcoxi C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo o alcoxi que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 4, es decir 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Por otra parte, como se utiliza en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa en el presente texto, p. ej., en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆" o halogenocicloalquilo C₃-C₆, se refiere a 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.

Por ejemplo:

"C₁-C₄" abarca C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃ y C₃-C₄;

"C₂-C₆" abarca C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;

"C₃-C₄" abarca C₃, C₄ y C₃-C₄;

"C₃-C₁₀" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ y C₇-C₈;

"C₃-C₆" abarca C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;

"C₄-C₈" abarca C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ y C₇-C₈;

"C₄-C₇" abarca C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ y C₆-C₇;

"C₄-C₆" abarca C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ y C₅-C₆;

"C₅-C₁₀" abarca C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" abarca C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a 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, dicho grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: haluro, en particular fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, (metilsulfonil)oxi, [(trifluorometil)sulfonil]oxi, [(nonafluorobutil)sulfonil]oxi, (fenilsulfonil)oxi, [(4-metilfenil)sulfonil]oxi, [(4-bromofenil)sulfonil]oxi, [(4-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(2-nitrofenil)sulfonil]oxi, [(4-isopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil]oxi, [(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]oxi, [(4-*tert*-butilfenil)sulfonil]oxi y [(4-metoxifenil)sulfonil]oxi.

Un sustituyente oxo en el contexto de la invención se refiere a 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" se refiere a 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.

Ejemplos de tales isótopos incluyen isótopos estables y radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,

azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}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)"). Variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en las que uno o más isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , están incorporados son útiles p. ej. en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse a 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 ^{13}C de fórmula general (I) se pueden utilizar 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 deuterio de D_2O puede incorporarse directamente a los compuestos o a 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 utilizar 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 variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están disponibles comercialmente en compañías tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU.; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, Nueva Jersey, EE.UU.

La expresión "compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I)" se define como un compuesto de fórmula general (I), en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente el 0,015 %. En particular, en un compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio, 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 % o 97 %, incluso más preferentemente superior al 98 % o 99 % en dicha(s) posición(es). Se entiende que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

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], basicidad [C. L. Perrin *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 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 tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Se ha informado de tasas reducidas de metabolización y conmutación metabólica, donde cambia la proporción 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, tolerabilidad y 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 (p. ej. 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 vida media 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 del 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 (p. ej., 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 (p. ej., menor número de dosis o dosis más bajas para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

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 patrón cierto de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En particular, el átomo o los átomos de deuterio del compuesto o compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y/o están ubicados en aquellas posiciones del compuesto de fórmula general (I), que son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras como, p. ej.,

el citocromo P₄₅₀.

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

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.

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 ciertos casos, es posible que también esté presente asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

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

Los estereoisómeros preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Estos estereoisómeros 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. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. A continuación se liberan las bases o ácidos ópticamente activos a partir de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (p. ej., columnas de HPLC que utilizan una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegido de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Se encuentran disponibles comercialmente columnas de HPLC adecuadas que utilizan una fase quiral, tales como los fabricados por Daicel, p. ej., Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchos otros, todos ellos seleccionables de forma rutinaria. Separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. 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 estereoisómeros 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, p. ej. (R)- o (S)-estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un solo estereoisómero, p. ej. un solo enantiómero o un solo diastereómero, de un compuesto de la presente invención se logra mediante cualquier método adecuado del estado de la técnica, tales como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

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

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

Por otra parte, 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 cubre formas útiles de los compuestos de la presente invención, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales y/o coprecipitados farmacéuticamente aceptables. Se divulgan, pero no se

reivindican, metabolitos y profármacos como formas útiles de los compuestos de la invención.

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 por la cantidad de disolventes polares, en particular agua, existan en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, p. ej. un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos los mencionados hidratos o solvatos.

Por otra parte, es posible que los compuestos de la presente invención existan en forma libre, p. ej. 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 utiliza habitualmente en farmacia, o que se utiliza, 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, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico o tiocianico, por ejemplo.

Por otra parte, 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 zinc, 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, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexanodiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ion amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

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 variedad de métodos conocidos.

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

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, en la mayoría de los casos, es desconocida.

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

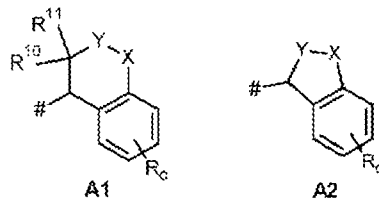
Esto se aplica de manera análoga a los casos en los que se hayan obtenido productos intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sus sales. por los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con (si está definida) composición estequiométrica desconocida.

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

Asimismo, se divulgan pero no se reivindican profármacos de los compuestos según 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 según la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I), citados 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

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

T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

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

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

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

R² se selecciona del grupo que consiste en

- hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂;
- 5 -NR¹²R¹³;
- OR¹⁴;
- SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;
- 10 alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquil C₁-C₄-C(O)-, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 15
- 20 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 25
- 30 fenilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- 35
- 40 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 C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 45
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- 50
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- 55
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 60
- R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 65

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄;

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

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

fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

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

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

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

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

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en

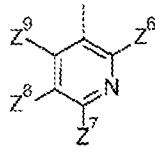
alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,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

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

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

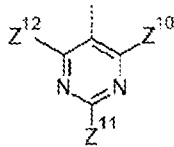
Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q2)

en la que:

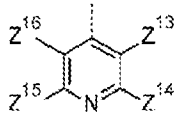
- 5 Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, o Q es un anillo de pirimidina de fórmula (Q3)



(Q3)

en la que:

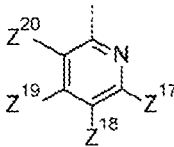
- 10 Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, o Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)



(Q4)

en la que:

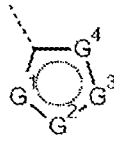
- 20 Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵ y Z¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₄, NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-CO-alquilo C₁-C₄ 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)



(Q5)

en la que:

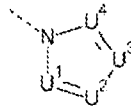
- 35 Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, o Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)



(Q6)

en la que:

- 5 G¹ - G⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z²¹ y N-Z²², en donde no más de uno de G¹-G⁴ es O, no más de uno de G¹-G⁴ es S, no más de uno de G¹-G⁴ es N-Z²², y en donde cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y
- 10 cada Z²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, o
- Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q7)



(Q7)

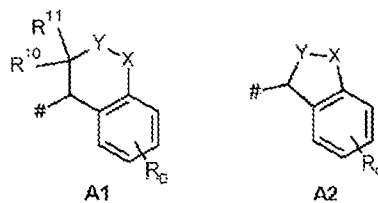
en la que:

- 15 U¹-U⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C-Z²³, en donde no más de tres de U¹-U⁴ son N, y en donde
- 20 cada Z²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

25 en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH, y en donde cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I), citados anteriormente, en la que:

- 30 A es A1 o A2,



- 35 o es 0, 1 o 2,

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

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

T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

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

R² se selecciona del grupo que consiste en

- hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,
- 5 -NR¹²R¹³;
- OR¹⁴;
- 10 -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;
- 15 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 20 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, 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 C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- 30 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- 35 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
- 40 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
- 45 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- R¹¹ es hidrógeno,
- 50 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄;
- 55 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, 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 C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)-(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;
- 60 heterocicloalquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
- 65

independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

5 fenilo, benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ 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, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

15 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

20 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆; y

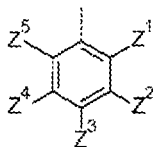
25 heterocicilil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicililo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente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

30 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en

35 alquilo C₁-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

40 heterocicilil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterocicililo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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



(Q1)

en la que:

50 Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, heterocicilo 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 C₁-C₄), -S(O)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(alquilo C₁-C₄), o

55 Z¹ y Z² 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

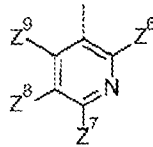
Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, halogenoalcoxi

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z² y Z³ 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

5 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z¹, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

10 Q es un anillo de piridina de fórmula (Q2)

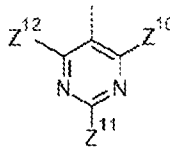


(Q2)

en la que:

15 Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, o

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

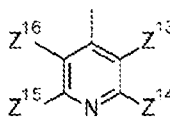


(Q3)

en la que:

25 Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, o

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



(Q4)

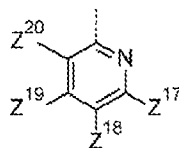
en la que:

35 Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵ y Z¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₄, NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-CO-alquilo C₁-C₄ 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

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

45 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)



(Q5)

5 en la que:

Z^{17} , Z^{18} , Z^{19} y Z^{20} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_4 , halogenoalcoxi C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, o

10

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



(Q6)

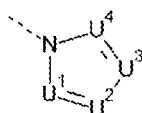
15 en la que:

$G^1 - G^4$ 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 G^1-G^4 es O, no más de uno de G^1-G^4 es S, no más de uno de G^1-G^4 es N- Z^{22} , y en donde cada Z^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_4 , y cada Z^{22} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C_1-C_4 -cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , o

20

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

25



(Q7)

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

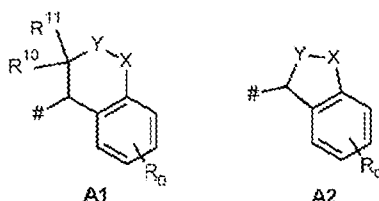
cada Z^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_4 ,

35

en donde cuando Y es O, S o N- R^9 , R^{10} no es $-OH$, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

40 De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I), citados anteriormente, en la que:

A es A1 o A2,

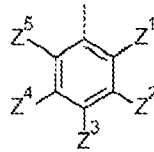


- o es 0 o 1,
 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 5 X se selecciona del grupo que consiste en -CR⁷R⁸, O, S y N-R⁹,
 Y es CR⁷R⁸,
 T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R² se selecciona del grupo que consiste en
- 10 hidrógeno, halógeno,
 -NR¹²R¹³,
 -OR¹⁴,
 -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵,
 15 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄ o cicloalqueno C₃-C₆, cada uno de los cuales está
 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)- y -C(O)-NH₂; y
 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a
 20 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 C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-
 NH₂, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
 hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, y heterocicloalquilo de 4 a 10
 25 miembros,
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que
 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que
 30 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que
 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄,
 35 R⁹ es alquilo C₁-C₄,
 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo C₁-C₄,
 R¹¹ es hidrógeno,
 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 40 hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo C₁-C₄), alcoxi C₁-C₄,
 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 halógeno, -OH, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-C(O)-alquilo C₁-
 45 C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)-alquilo
 C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, y (alcoxi C₁-C₄)₂P(=O)-;
 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en
 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada
 uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
 50 independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo
 C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi C₁-C₄,
 fenilo y benzo-cicloalquilo C₅-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-
 C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄
 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 55 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
 60 alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

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

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



(Q1)

10

en la que:

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

15

Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo C₁-C₄) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

20

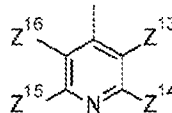
Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂,

Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo C₁-C₄) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

25

Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)



(Q4)

30

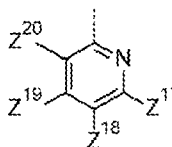
en la que:

Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵ y Z¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-CO-alquilo C₁-C₄ 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 C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂-alquilo C₁-C₄, -S-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

35

40

Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)

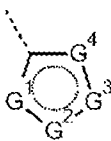


(Q5)

45

en la que:

Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, o Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de fórmula (Q6)



(Q6)

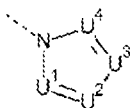
en la que:

G¹ - G⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z²¹ y N-Z²², en donde no más de uno de G¹-G⁴ es O, no más de uno de G¹-G⁴ es S, no más de uno de G¹-G⁴ es N-Z²², y en donde

cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, y

cada Z²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, o

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



(Q7)

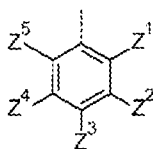
en la que:

U¹-U⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C-Z²³, en donde no más de tres de U¹-U⁴ son N, y en donde

cada Z²³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

Una realización particular del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) según la segunda, tercera o cuarta realizaciones citadas anteriormente, en la que:

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



(Q1)

en la que:

Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF₅, ciano, -CHO, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₄, ciano-alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-SO₂(alquilo C₁-C₄), -N(SO₂[alquilo C₁-C₄])(alquilo C₁-C₄), (alcoximino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, 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, -CH₂-O(alquilo C₁-C₄), -CH₂-NH(alquilo C₁-C₄), -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, 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, -CH₂-S(alquilo C₁-C₄), -CH₂-S(O)(alquilo C₁-C₄), -CH₂-SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(alquilo C₁-C₄), -S(O)(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(alquilo C₁-C₄), -NHCO(cicloalquilo C₃-C₆), -

NHCO(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z¹ y Z² 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

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF₅, ciano, CHO, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₄, ciano-alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-SO₂(alquilo C₁-C₄), -N(SO₂[alquilo C₁-C₄])(alquilo C₁-C₄), (alcoximino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, 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, -CH₂-O(alquilo C₁-C₄), -CH₂-NH(alquilo C₁-C₄), -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, 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, -CH₂-S(alquilo C₁-C₄), -CH₂-S(O)(alquilo C₁-C₄), -CH₂-SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(alquilo C₁-C₄), -S(O)(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(alquilo C₁-C₄), -NHCO(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

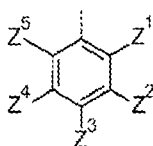
Z² y Z³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z¹, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF₅, ciano, CHO, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₄, ciano-alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH-SO₂(alquilo C₁-C₄), -N(SO₂[alquilo C₁-C₄])(alquilo C₁-C₄), (alcoximino C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, 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, -CH₂-O(alquilo C₁-C₄), -CH₂-NH(alquilo C₁-C₄), -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, 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, -CH₂-S(alquilo C₁-C₄), -CH₂-S(O)(alquilo C₁-C₄), -CH₂-SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(alquilo C₁-C₄), -S(O)(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -S(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(alquilo C₁-C₄), -NHCO(cicloalquilo C₃-C₆), -NHCO(halogenoalquilo C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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

Una realización particular del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) según la segunda, tercera o cuarta realizaciones citadas anteriormente, en la que:

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



(Q1)

en la que:

Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), 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 C₁-C₄), -S(O)(alquilo C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), o

Z¹ y Z² 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z² y Z³ 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor

y oxo, y

Z¹, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

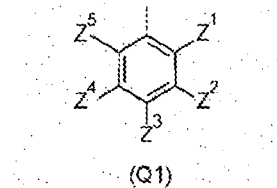
5

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

Una realización particular del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) según la segunda, tercera o cuarta realizaciones citadas anteriormente, en la que:

10

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



15

en la que:

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-

20

(alquilo C₁-C₄) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂,

25

Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo C₃-C₆), -N(alquil C₁-C₄)(cicloalquilo C₃-C₆), halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-

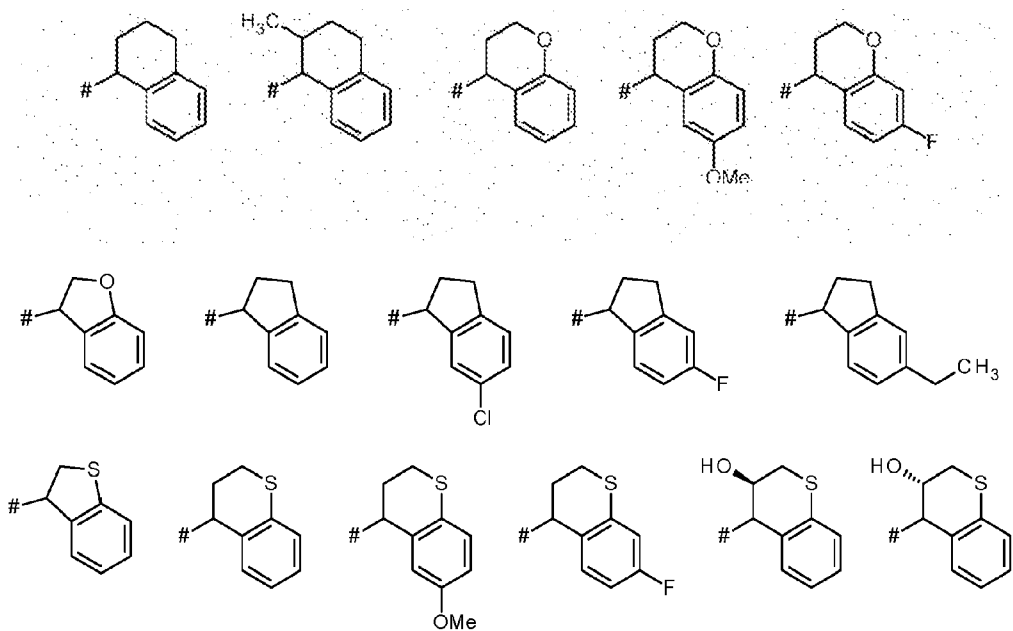
(alquilo C₁-C₄) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

30

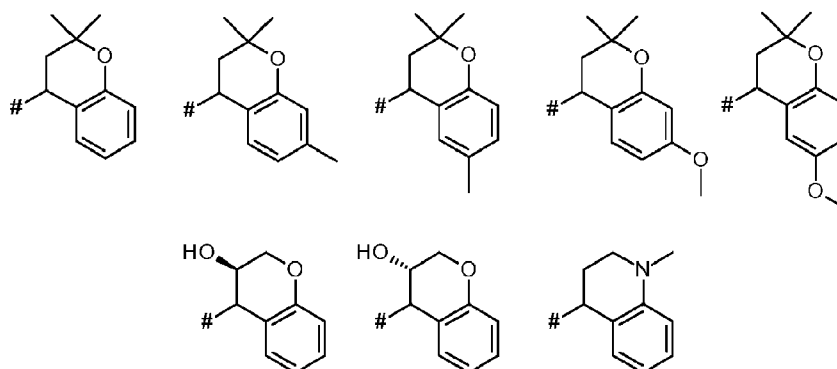
De acuerdo con una quinta realización del primer aspecto, la presente invención (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) compuestos de fórmula general (I), *citados anteriormente*, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en



35

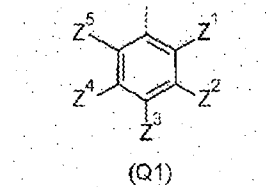
40



- 5 T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente
 R¹ es hidrógeno o metilo,
 R² se selecciona del grupo que consiste en
- 10 hidrógeno, cloro, flúor, bromo,
 -NR¹²R¹³;
 -OR¹⁴;
- 15 -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵;
- 20 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, propenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, etoxi-C(O)- y -C(O)-NH₂; y
- 25 un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, imidazol, pirazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂, pirrolidina,
- 30 R³ es hidrógeno, cloro o metilo,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
- 35 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 40 hidrógeno, -NH(-C(O)-metilo), metoxi;
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bencilo, 1-feniletilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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)-NH₂, -C(O)-NMe₂, -NH-C(O)-metilo, metilo, metoxi, ciclopropilo, -NH₂, NMe₂, S-metilo, S(O)-metilo, SO₂-metilo y (EtO)₂P(=O)-;
- 45 heterocicilil-metilo, heterocicilil-etilo, en donde el sustituyente de heterocicililo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, morfolina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo y metilo;
 fenilo; y
- 50 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;
- R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en
- 55 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,

5 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en 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)

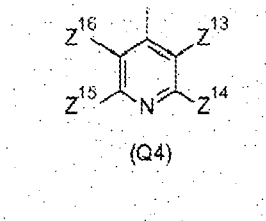


10 en la que:
 Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
 15 Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, -NHMe, -NMe₂, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe y morfolinilo, y
 Z³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y -NMe₂,

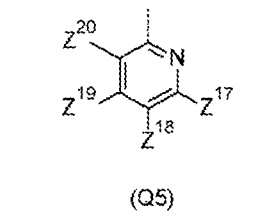
20 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una sexta realización del primer aspecto, pero fuera de la materia objeto de las reivindicaciones, los compuestos de fórmula general (I), citados anteriormente, se describen en el presente documento en los que T, A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para la quinta realización del primer aspecto anterior, y en donde

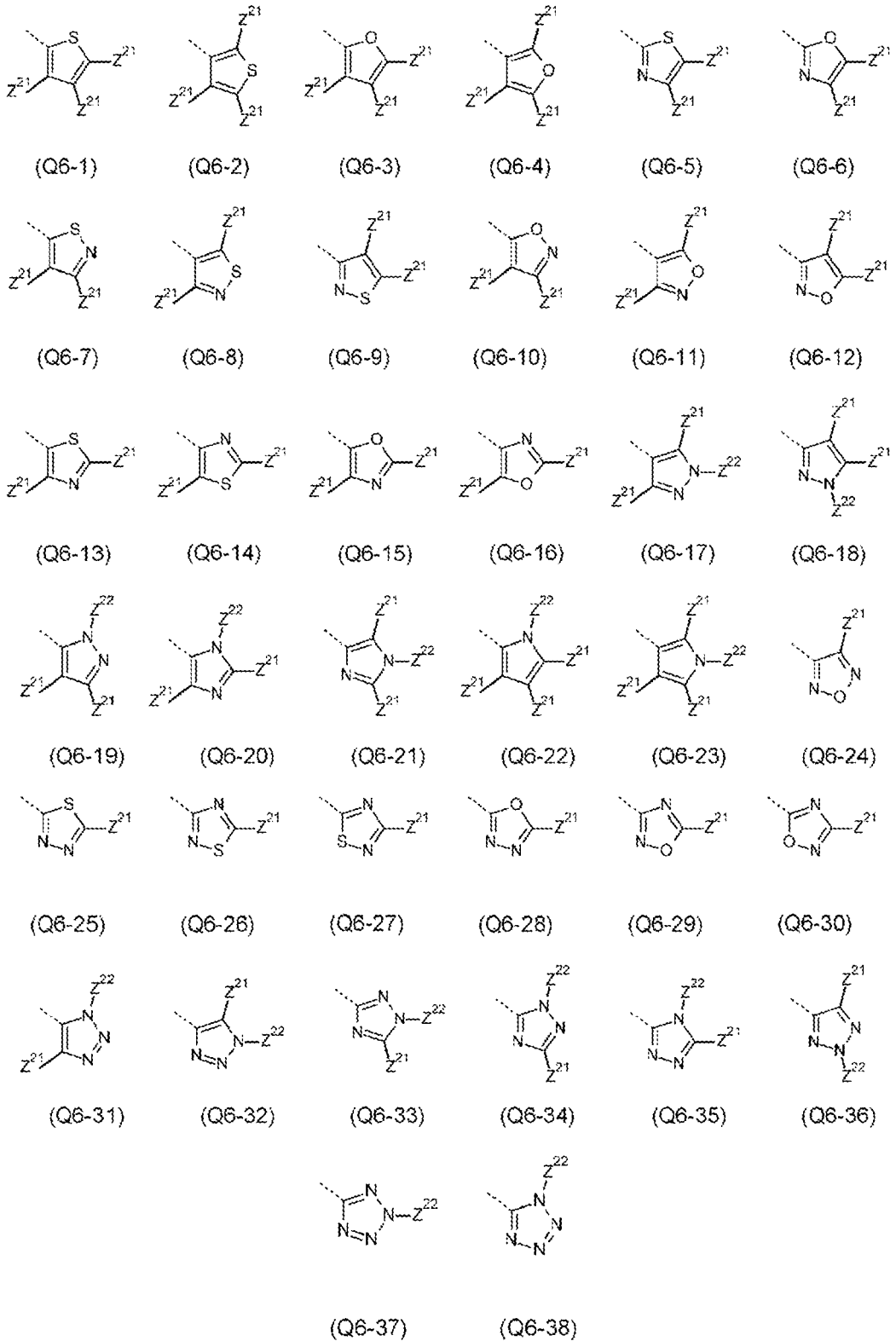
25 Q es un anillo de piridina de fórmula (Q4)



30 en la que:
 Z¹³, Z¹⁴, Z¹⁵ y Z¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, hidroximetilo, NH₂, -NHMe-NMe₂, -NH-C(O)-Me, morfolinilo, o
 Q es un anillo de piridina de fórmula (Q5)

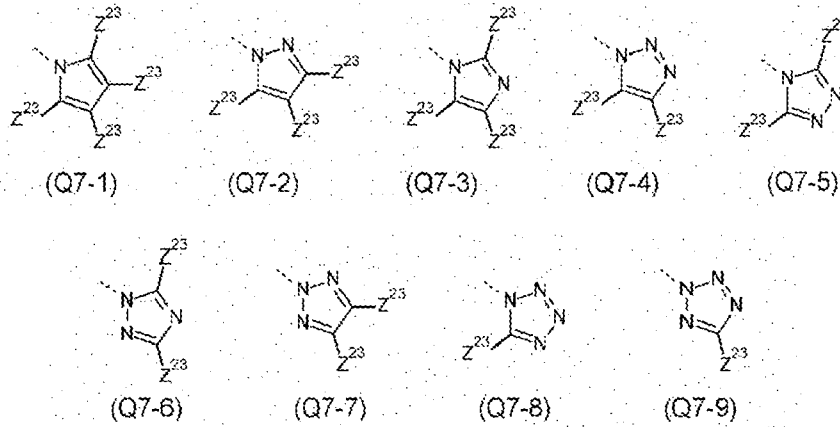


35 en la que:
 Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi, o
 40 Q se selecciona del grupo que consiste en



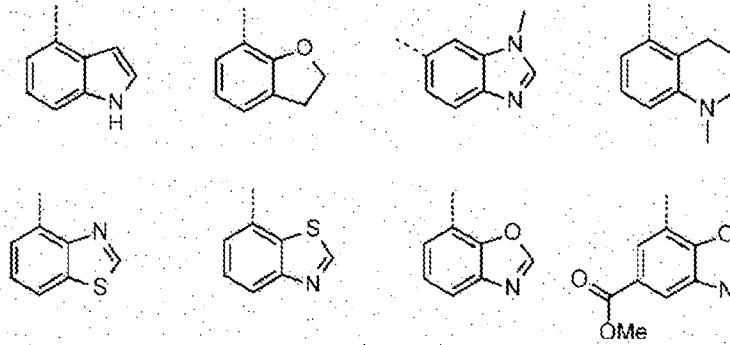
15 en la que:
 cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo,
 trifluorometilo, metoxi y
 Z²² es hidrógeno, metilo, o
 Q se selecciona del grupo que consiste en

20



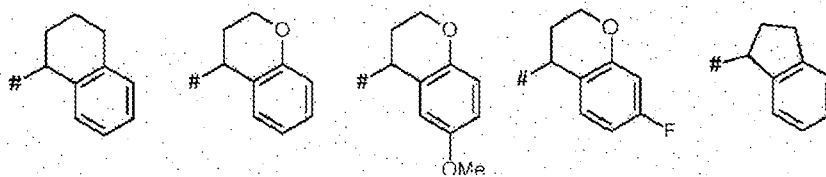
5 en la que:
 cada Z^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, o

10 Q se selecciona del grupo que consiste en



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

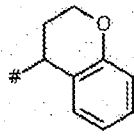
En una realización alternativa de la quinta y sexta realizaciones del primer aspecto anterior de la presente invención, A se selecciona del grupo que consiste en (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones):



20 En una realización alternativa adicional de la quinta y sexta realizaciones del primer aspecto anterior de la presente invención, A se selecciona del grupo que consiste en (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones):

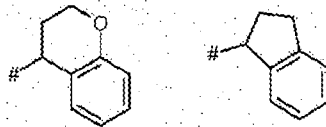


preferentemente A es

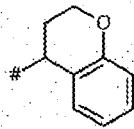


De acuerdo con una séptima realización del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I), citados anteriormente, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en:



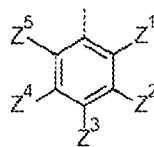
preferentemente A es



T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente
 R¹ es hidrógeno o metilo,
 R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor, bromo,
 -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
 metoxi, etoxi,
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y
 un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperazina, 1,2-oxazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 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)-NH₂, metilo, metil-C(O)-, trifluorometilo, hidroximetil-, metoximetil-, -NH₂, -NMe₂, pirrolidina,

R³ es hidrógeno,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y metoxi,
 Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



(Q1)

en la que:
 Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
 Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, -NHMe, -NMe₂, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe y morfolinilo, y
 Z³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y -NMe₂

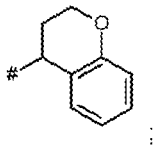
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una octava realización del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman

parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I), *citados anteriormente*, en la que:

A es

5



T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

10 R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor, bromo,

15

-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

metoxi, etoxi,

20 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y

un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, morfolina y 2-fluoroazetidina,

25 R³ es hidrógeno,

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

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

30

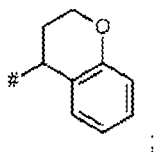
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y metoxi,

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-7-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1-metil-1H-bencimidazol-6-ilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,6-trifluoro-3-metoxifenilo, 2,4,6-tricloro-3-metoxifenilo, 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo, 2,4-dicloro-3-hidroxifenilo, 2,4-difluoro-3-metoxifenilo, 2,4-dicloro-3-metoxifenilo, 2,4-difluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2,4-dicloro-3-(dimetilamino)fenilo, 2,5-difluoro-4-metoxifenilo, 2,5-dicloro-4-metoxifenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-fluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-3-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-fluoro-4-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-4-(dimetilamino)fenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 3-(dimetilamino)fenilo, 3-(metilamino)fenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,4-difluoro-5-(dimetilamino)fenilo, 3,4-dicloro-5-(dimetilamino)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluoro-2-metoxifenilo, 3,4-dicloro-2-metoxifenilo, 3,5-difluoro-4-(dimetilamino)fenilo, 3,5-dicloro-4-(dimetilamino)fenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3-fluoro-2-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-2-fluoro-5-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-(dimetilamino)-5-clorofenilo, 3-fluoro-4-(dimetilamino)fenilo, 3-cloro-4-(dimetilamino)fenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-(dimetilamino)fenilo, 3-cloro-5-(dimetilamino)fenilo, 3-fluoro-5-(metilsulfanil)fenilo, 3-cloro-5-(metilsulfanil)fenilo, 3-fluoro-5-(morfolin-4-il)fenilo, 3-cloro-5-(morfolin-4-il)fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 3-fluoro-5-etilfenilo, 3-cloro-5-etilfenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 4-fluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 4-cloro-3-(dimetilamino)fenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 5-cloro-2,4-difluorofenilo, 5-fluoro-2,4-diclorofenilo, 5-fluoro-2-cloro-3-metilfenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metilfenilo, 5-fluoro-2-cloro-4-metilfenilo, 5-cloro-2-fluoro-4-metilfenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo y 5-fluoro-2-metoxifenilo,

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

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

A es



5 T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

R¹ es hidrógeno o metilo,

10 R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor, bromo

-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

15 metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y

20 un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, morfolina y 2-fluoroazetidina,

R³ es hidrógeno,

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

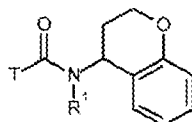
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y metilo,

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

30 Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 5-cloro-2,4-difluorofenilo, 5-fluoro-2,4-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo,

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

40 De acuerdo con una décima realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (II):



(II)

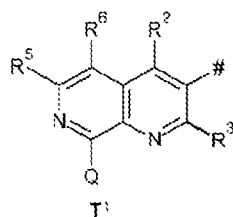
45 en la que:

T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

50 preferentemente T se selecciona de T¹, T² o T³ como se ha definido anteriormente y R¹ a R⁶ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto citado anteriormente y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos (en la medida en que entren en las definiciones de las reivindicaciones).

55 De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en la que:

T es T¹ como se ha definido anteriormente:



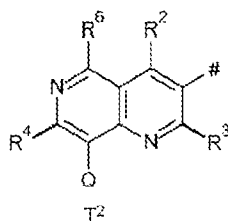
5

y
A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

10 De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en la que:

T es T² como se ha definido anteriormente:

15



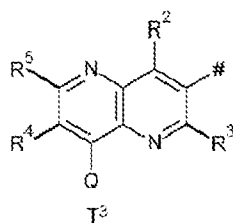
20 y
A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

20

De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en la que:

25

T es T³ como se ha definido anteriormente:

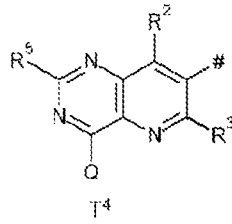


30

y
A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

35 De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en la que:

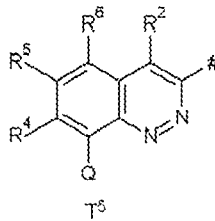
T es T⁴ como se ha definido anteriormente:



5 y
 A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

10 De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en la que:

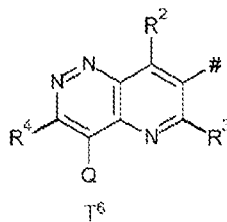
T es T⁵ como se ha definido anteriormente:



15 y
 A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

20 De acuerdo con una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula general (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:

T es T⁶ como se ha definido anteriormente:

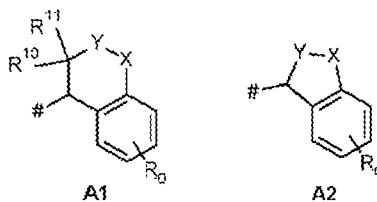


25 y
 A y R¹ a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto *anterior*, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

30 Otras realizaciones del primer aspecto de la presente invención:

35 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

A es A1 o A2,



o es 0, 1 o 2,

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

5 T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

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

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

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

10 R⁹ es alquilo C₁-C₄,

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

R¹¹ es hidrógeno,

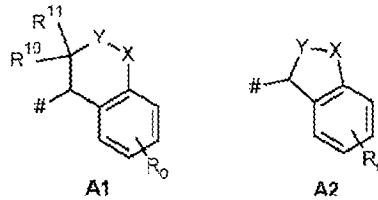
en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH,

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

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

20 T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

A es A1 o A2,



25 o es 0 o 1,

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

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

Y es CR⁷R⁸,

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

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

R⁹ es alquilo C₁-C₄,

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

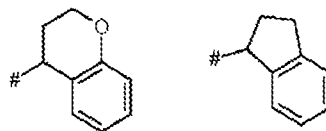
R¹¹ es hidrógeno,

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

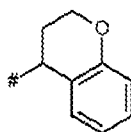
En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

40 T se selecciona de T¹ citado anteriormente y

A se selecciona del grupo que consiste en



45 preferentemente A es

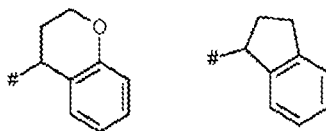


50 y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;

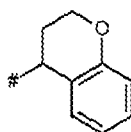
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

- 5 T se selecciona de T² citado anteriormente y
 A se selecciona del grupo que consiste en



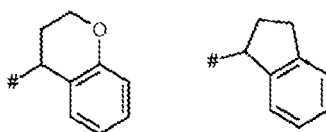
- 10 preferentemente A es



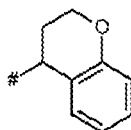
- 15 y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;
 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

- 20 T se selecciona de T³ citado anteriormente y
 A se selecciona del grupo que consiste en



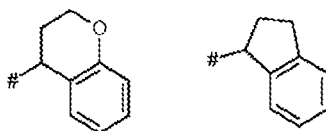
- 25 preferentemente A es



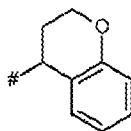
- 30 y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;
 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

- 35 T se selecciona de T⁴ citado anteriormente y
 A se selecciona del grupo que consiste en



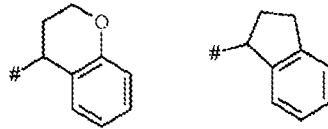
- 40 preferentemente A es



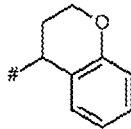
y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

5 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

10 T se selecciona de T⁵ citado anteriormente y
A se selecciona del grupo que consiste en



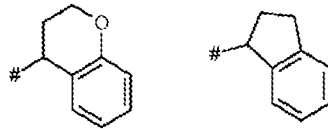
15 preferentemente A es



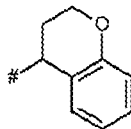
20 y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que:

25 T se selecciona de T⁶ citado anteriormente y
A se selecciona del grupo que consiste en



30 preferentemente A es



35 y R¹ a R⁹ y R¹² a R¹⁵ tienen el significado definido para cualquiera de las realizaciones del primer aspecto anterior;
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

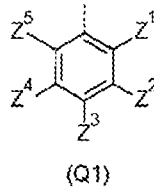
40 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:

R² se selecciona del grupo que consiste en

45 hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂,
-NR¹²R¹³,
-OR¹⁴,
-SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵,
50 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5

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

- 5 heterociclil-alquilo C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- 10 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- R¹ es hidrógeno o metilo;
- 15 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- 20 R² se selecciona del grupo que consiste en
- hidrógeno, cloro,
-NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
metoxi, etoxi,
25 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y
un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, morfolino y tiomorfolino;
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- 30 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro o metilo;
- 35 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- 40 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- 45 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo;
- y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- 50 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi;
- 55 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.
- En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos son parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I) o (II), *citados anteriormente*, en la que:
- 60 Q es un anillo de fenilo sustituido de fórmula (Q1)



en la que:

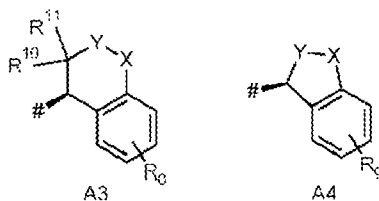
- 5 Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, 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
- 10 ciano, -S-(alquilo C₁-C₄), -S(O)-(alquilo C₁-C₄), -SO₂-(alquilo C₁-C₄), o
- Z¹ y Z² 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y
- 15 Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-C(O)-, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o
- Z² y Z³ 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y
- 20 Z¹, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- 25 preferentemente
- Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- 30 Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halogenoalcoxi C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo C₁-C₄) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y
- 35 Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y -N(alquilo C₁-C₄)₂, o
- 40 Z¹ y Z² 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 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo,
- 45 Z³ y Z⁵ son hidrógeno y
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcoxi C₁-C₄-C(O)-,
- más preferentemente
- 50 Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
- Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, -NHMe, -NMe₂, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, -SMe y morfolinilo, y
- 55 Z³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y -NMe₂,
- aún más preferentemente
- 60 Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-5-

fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo y 2,3,5-triclorofenilo

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

En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención comprende (aunque no todos forman parte de la invención, definida en las reivindicaciones) los compuestos de fórmula (I), *citados anteriormente*, en la que

10 A es A3 o A4



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

En una realización particular adicional del primer aspecto, la presente invención cubre combinaciones de dos o más de las realizaciones mencionadas anteriormente bajo el título "otras realizaciones del primer aspecto de la presente invención" en lo que respecta a las reivindicaciones.

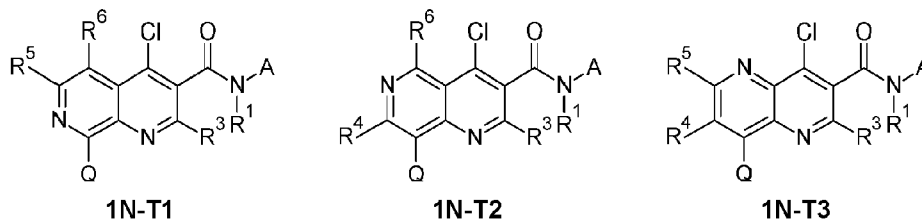
20 La presente invención cubre cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I) o (II), citados anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones.

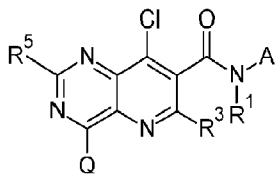
La presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I) que se divulgan en la Sección de Ejemplos de este texto, *más adelante*.

25 Los compuestos según la fórmula general (I) y (II) se pueden preparar según los esquemas 1 a 6 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) y (II) 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 ejemplifica en los esquemas 1 a 6, puede modificarse de varias maneras. Por lo tanto, el orden de transformaciones ejemplificado en estos esquemas no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, T, Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. 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*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes se describen ejemplos específicos.

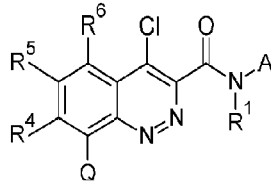
40 En lo sucesivo, en los esquemas 1 a 6 se describen varias rutas para la preparación de compuestos de fórmula general (I) y (II).

45 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N-T1**, **1N-T2**, **1N-T3**, **1N-T4**, **1N-T5**, o **1N-T6**:

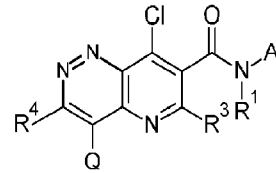




1N-T4



1N-T5



1N-T6

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

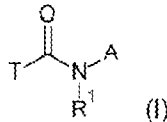
5 reaccione con un compuesto de fórmula general 1F:



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

10

dando así un compuesto de fórmula general (I):

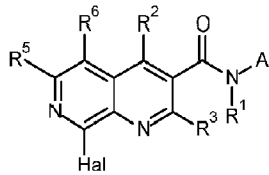


15

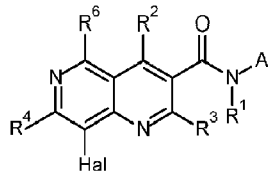
en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1M-T1**, **1M-T2**, **1M-T3**, **1M-T4**, **1M-T5**, o **1M-T6**:

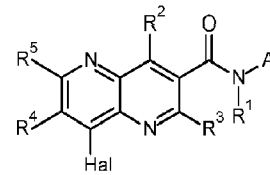
20



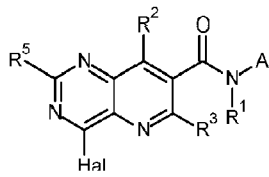
1M-T1



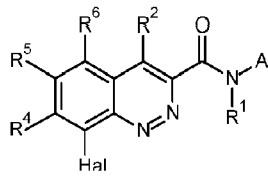
1M-T2



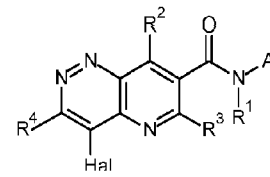
1M-T3



1M-T4



1M-T5



1M-T6

25

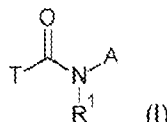
en las que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y en las que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, reaccione con un compuesto de fórmula general **1H**:

30



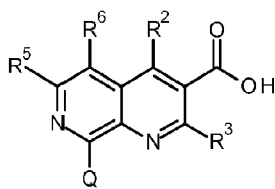
en la que Q es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato, dando así un compuesto de fórmula general (I):

35

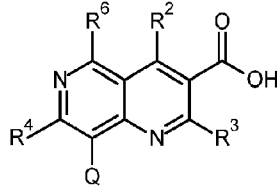


en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

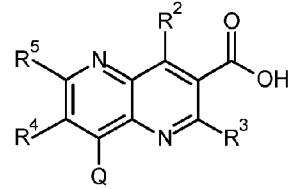
De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1W-T1**, **1W-T2**, **1W-T3**, **1W-T4**, **1W-T5**, o **1W-T6**:



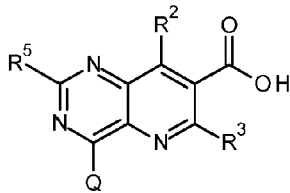
1W-T1



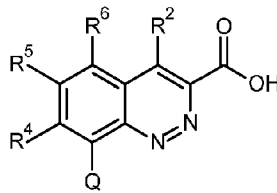
1W-T2



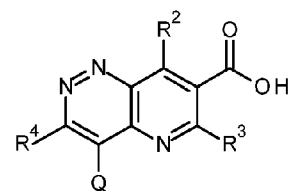
1W-T3



1W-T4

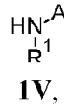


1W-T5

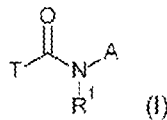


1W-T6

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

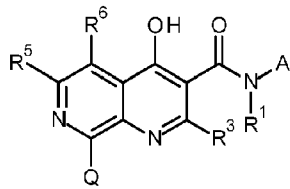


en la que R¹ y A son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I):

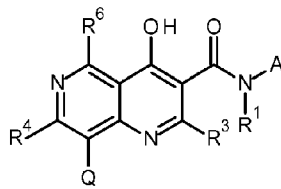


en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

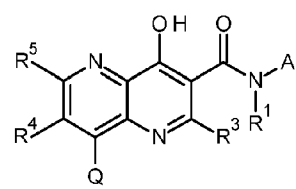
De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1X-T1**, **1X-T2**, **1X-T3**, **1X-T4**, **1X-T5**, o **1X-T6**:



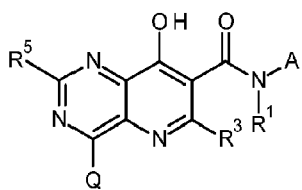
1X-T1



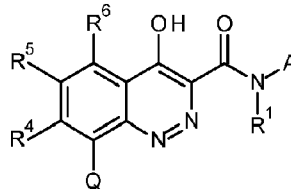
1X-T2



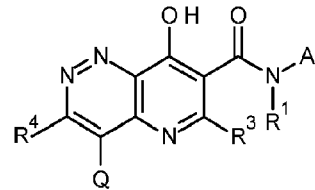
1X-T3



1X-T4



1X-T5



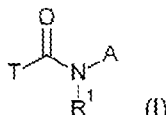
1X-T6

en las que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones.

5 reaccione con un compuesto de fórmula general **1Y**:

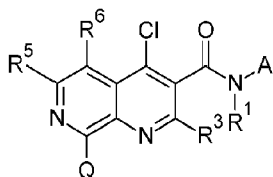


10 en la que R² es alcoxi C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I):

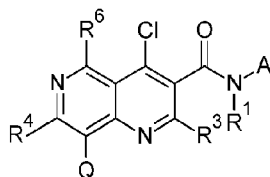


15 en la que T, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido anteriormente y R² es alcoxi C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones.

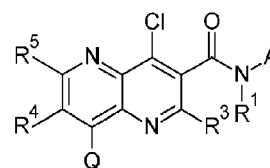
De acuerdo con una realización alternativa del segundo aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N-T1**, **1N-T2**, **1N-T3**, **1N-T4**, **1N-T5**, o **1N-T6**:



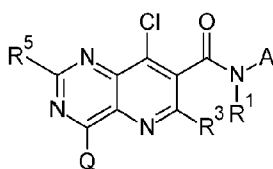
1N-T1



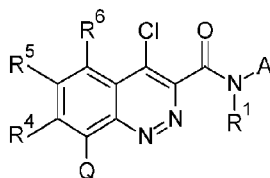
1N-T2



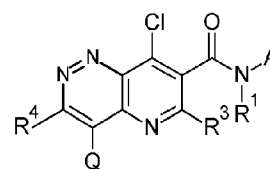
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

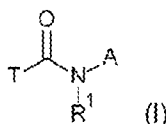
25 en las que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

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



35 en la que R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, heterociclil-alquilo C₁-C₄, fenilo o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, Met es magnesio o zinc y X es cloro, bromo o yodo,

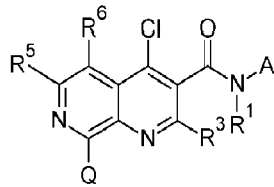
40 dando así un compuesto de fórmula general (I):



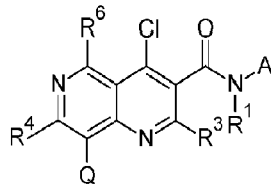
en la que T, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido anteriormente y R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo

C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se ha definido anteriormente.

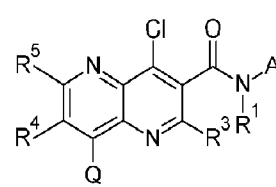
De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N-T1**, **1N-T2**, **1N-T3**, **1N-T4**, **1N-T5**, o **1N-T6**:



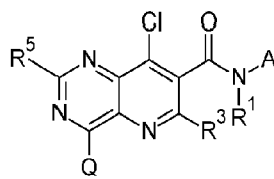
1N-T1



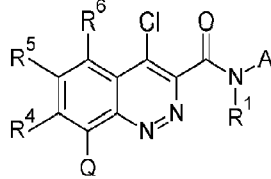
1N-T2



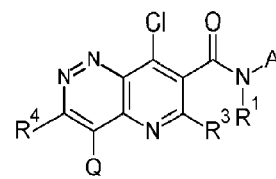
1N-T3



1N-T4



1N-T5

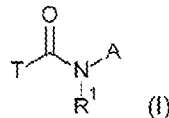


1N-T6

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

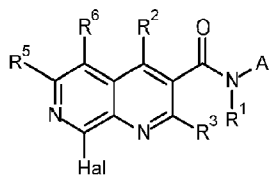


en la que R² es NR¹²R¹³, OR¹⁴, SR¹⁵ como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, dando así un compuesto de fórmula general (I):

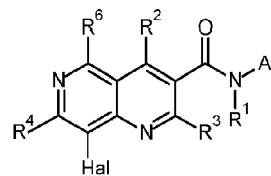


en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente, convirtiendo después, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

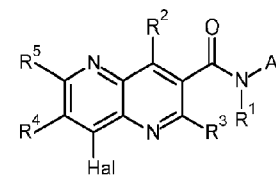
De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1M-T1**, **1M-T2**, **1M-T3**, **1M-T4**, **1M-T5**, o **1M-T6**:



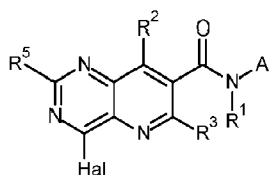
1M-T1



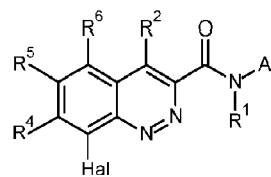
1M-T2



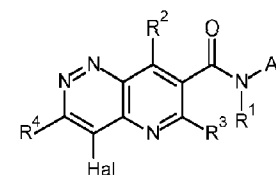
1M-T3



1M-T4



1M-T5



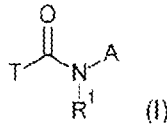
1M-T6

en las que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y en las que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, reaccione con un compuesto de fórmula general **1H**:



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

10



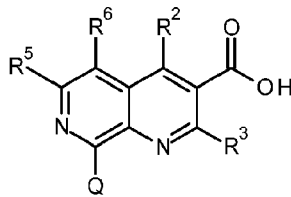
en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente.

15

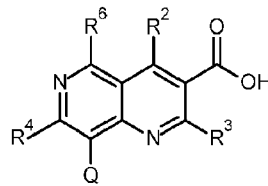
convirtiendo después, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1W-T1**, **1W-T2**, **1W-T3**, **1W-T4**, **1W-T5**, o **1W-T6**:

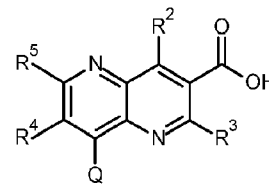
20



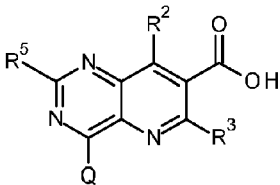
1W-T1



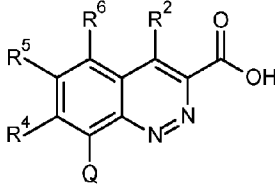
1W-T2



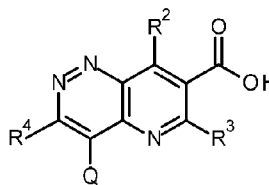
1W-T3



1W-T4



1W-T5



1W-T6

25

en las que Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

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

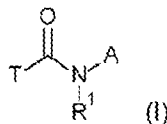
30



1V,

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

35



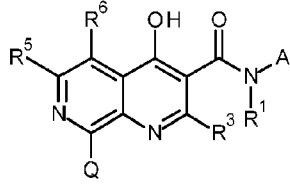
en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido anteriormente,

convirtiendo después, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los

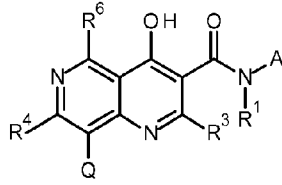
correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se define **1X-T1**, **1X-T2**, **1X-T3**, **1X-T4**, **1X-T5**, o **1X-T6**:

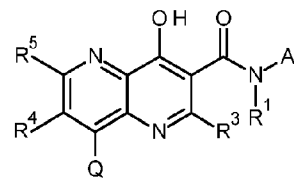
5



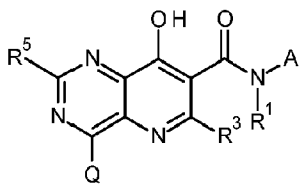
1X-T1



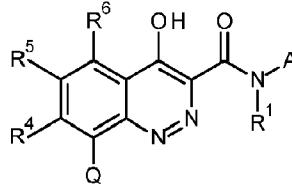
1X-T2



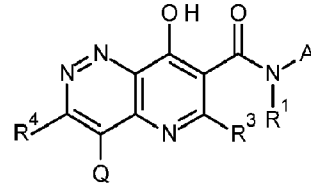
1X-T3



1X-T4



1X-T5



1X-T6

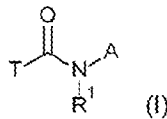
10 en las que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

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

15 R²H **1Y**,

en la que R² es alcoxi C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente,

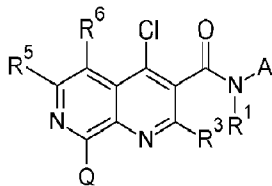
20 dando así un compuesto de fórmula general (I):



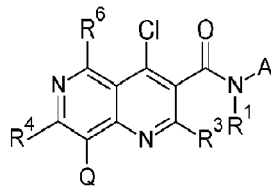
25 en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido anteriormente y R² es alcoxi C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente,

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

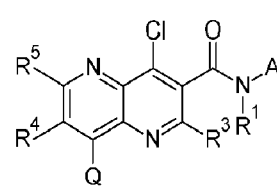
30 De acuerdo con una realización alternativa del tercer aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dichos métodos la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N-T1**, **1N-T2**, **1N-T3**, **1N-T4**, **1N-T5**, o **1N-T6**:



1N-T1

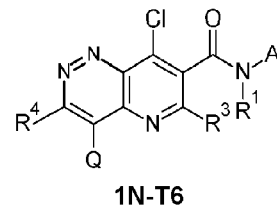
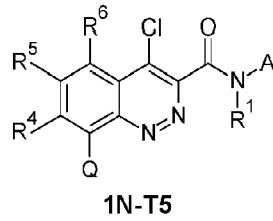
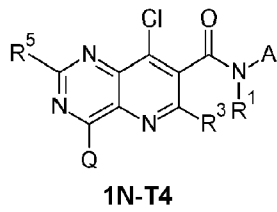


1N-T2



1N-T3

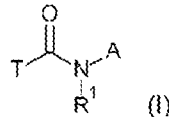
35



en las que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, en lo que respecta a las reivindicaciones,
 5 reaccione con un compuesto de fórmula general **2A**:



en la que R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₄, cicloalqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₂-C₄, fenil-alquilo C₁-C₄, heterocicliil-alquilo C₁-C₄, fenilo o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, Met es magnesio o zinc y X es cloro, bromo o yodo,
 10 dando así un compuesto de fórmula general (I):

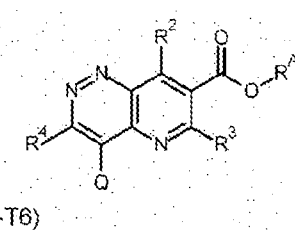
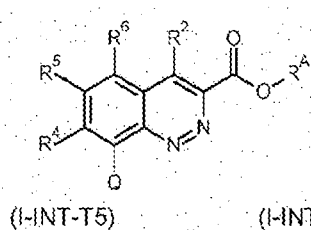
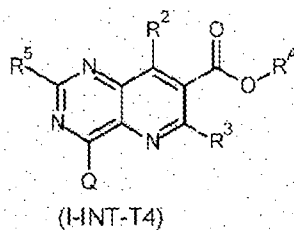
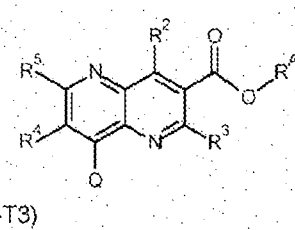
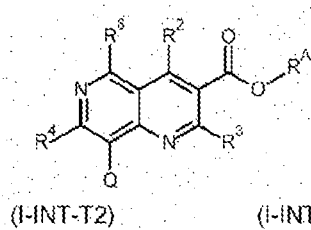
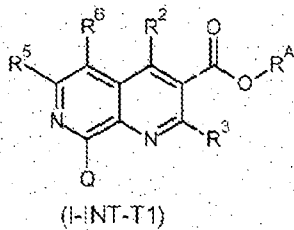


en la que T, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido anteriormente y R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₄, cicloalqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según como se ha definido anteriormente,
 20 convirtiendo después, opcionalmente, dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de tales sales usando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

La presente invención cubre métodos para preparar compuestos de la presente invención de fórmula general (I) y (II), comprendiendo dichos métodos las etapas descritas en la Sección Experimental del presente documento, en lo que respecta a las reivindicaciones.
 25

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente divulgación cubre (pero no es parte de la invención) compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (II), *citados anteriormente*.

En particular, la divulgación cubre (pero no es parte de la invención) compuestos intermedios de fórmula general (I-INT-T1), (I-INT-T2), (I-INT-T3), (I-INT-T4), (I-INT-T5) y (I-INT-T6):
 30



en las que

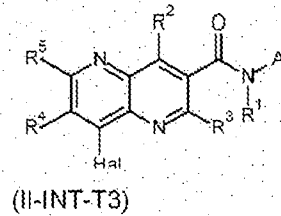
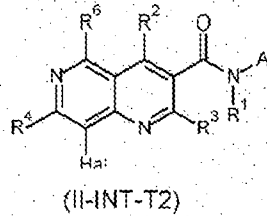
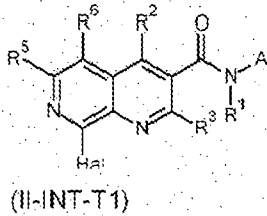
R² es -OH o como se define para el compuesto de fórmula general (I) anterior,
 40

R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y

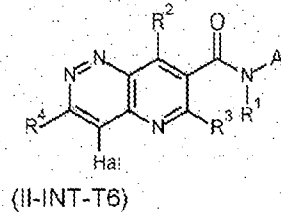
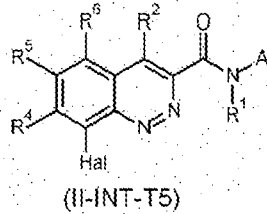
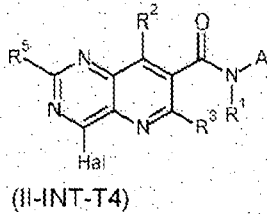
R^A es H o alquilo C₁-C₄,

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

5 En particular, la divulgación cubre (pero no es parte de la invención) también los compuestos intermedios de fórmula general (II-INT-T1), (II-INT-T2), (II-INT-T3), (II-INT-T4), (II-INT-T5) y (II-INT-T6):



10



en las que

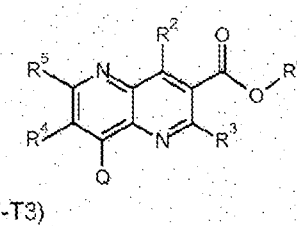
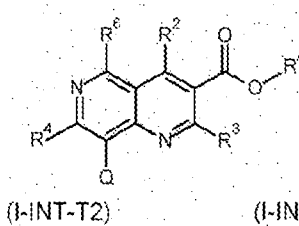
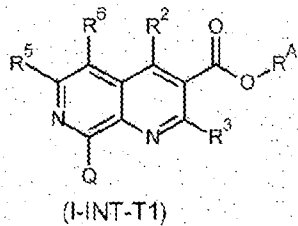
R² es -OH o como se define para el compuesto de fórmula general (I) anterior,

15 A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y Hal es halógeno, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

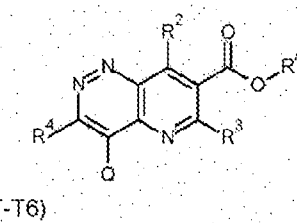
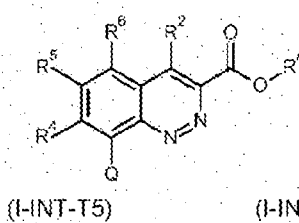
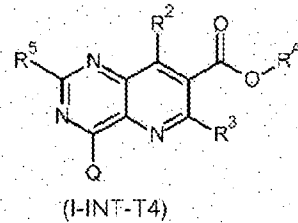
De acuerdo con un quinto aspecto, la presente divulgación cubre (pero no es parte de la invención) el uso de dichos compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

20

En particular, la divulgación cubre (pero no es parte de la invención) el uso de compuestos intermedios de fórmula general (I-INT-T1), (I-INT-T2), (I-INT-T3), (I-INT-T4), (I-INT-T5) y (I-INT-T6):



25



en las que

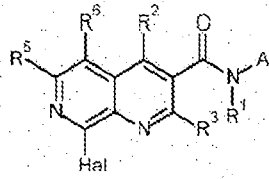
R² es -OH o como se define para el compuesto de fórmula general (I) anterior,

30 R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y R^A es H o alquilo C₁-C₄,

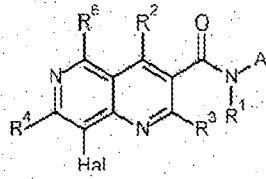
para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

35 En particular, la divulgación cubre (pero no es parte de la invención) también el uso de compuestos intermedios de

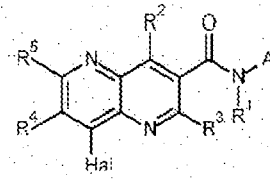
fórmula general (II-INT-T1), (II-INT-T2), (II-INT-T3), (II-INT-T4), (II-INT-T5) y (II-INT-T6):



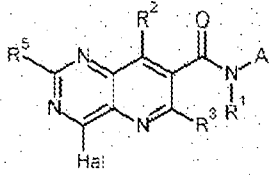
(II-INT-T1)



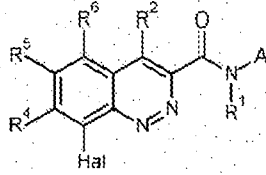
(II-INT-T2)



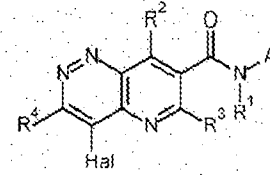
(II-INT-T3)



(II-INT-T4)



(II-INT-T5)



(II-INT-T6)

5

en las que

R² es -OH como se define para el compuesto de fórmula general (I) anterior,

A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y Hal es halógeno,

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

10

La presente divulgación cubre (pero no es parte de la invención) compuestos intermedios que se divulgan en la Sección de Ejemplos de este texto, más adelante.

Los compuestos de fórmula general (I) y (II) 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 forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula general (I) y (II) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier método conocido por el experto en la materia.

20

Los compuestos de fórmula general (I) y (II) de la presente invención demuestran un valioso espectro de acción farmacológica, que no se podía haber previsto. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención interactúan eficazmente con Slo-1 y, por lo tanto, es posible que dichos compuestos se utilicen 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 humanos y animales.

25

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. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, polimorfo, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno. Se divulga, pero no se reivindica, el método que comprende un metabolito de un compuesto de la invención.

30

En un aspecto alternativo, este método comprende administrar a aves, en concreto, pájaros de jaula o, en particular, aves de corral, si lo necesitan, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, polimorfo, hidrato, solvato o éster del mismo; que es eficaz para tratar el trastorno. Se divulga, pero no se reivindica, el método que comprende un metabolito de un compuesto de la invención.

35

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 el ganado, reproducción, animales de zoo, laboratorio, experimentación y domésticos. Son activos contra todas o etapas específicas del desarrollo de los parásitos, en particular de los helmintos.

40

La ganadería agrícola incluye, por ejemplo, mamíferos, tales como, oveja, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, renos, gamos y, en particular, bovinos y porcinos; o aves de corral, tales como pavos, patos, gansos y, en particular, pollos; o pescado o crustáceos, p. ej. en acuicultura.

45

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.

50

La presente invención también proporciona métodos para tratar infecciones por helmintos, particularmente infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos.

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

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

15 Los helmintos patógenos para humanos o animales incluyen, por ejemplo, acantocéfala, nematodos, pentastoma y platyhelmintha (p. ej., monogenea, cestodos y trematodos).

Los helmintos de ejemplo incluyen, sin ninguna limitación:

Monogenea: p. ej.: *Dactylogyrus* spp., *Gyrodactylus* spp., *Microbothrium* spp., *Polystoma* spp., *Troglocephalus* spp.

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

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.

25 Trematodos: de la clase de los Digenea, por ejemplo: *Austroilharzia* spp., *Brachylaima* spp., *Calicophoron* spp., *Catantropis* spp., *Clonorchis* spp., *Collyriclum* spp., *Cotylophoron* spp., *Cyclocoelum* spp., *Dicrocoelium* spp., *Diplostomum* spp., *Echinochasmus* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinostoma* spp., *Eurytrema* spp., *Fasciola* spp., *Fascioloides* 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., *Troglostrongylus* spp., *Typhlocoelum* spp.

35 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.

40 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., *Cyclocercus* spp., *Cyclodontostomum* spp., *Cylicocylus* 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., *Oesophagodontus* spp., *Oesophagostomum* 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.

50 del orden de los Spirurida, por ejemplo: *Acanthocheilonema* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.; *Ascaris* spp., *Ascarops* spp., *Aspicularis* spp., *Baylisascaris* spp., *Brugia* spp., *Cercopithifilaria* spp., *Crassicauda* spp., *Dipetalonema* spp., *Dirofilaria* spp., *Dracunculus* spp.; *Draschia* spp., *Enterobius* spp., *Filaria* spp., *Gnathostoma* spp., *Gongylostrongylus* 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., *Spirocerca* spp., *Stephanofilaria* spp., *Strongyluris* spp., *Syphacia* spp., *Thelazia* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Wuchereria* spp.

Acantocéfala: del orden de los Oligacanthorhynchida, por ejemplo: *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.;

del orden de los Moniliformida, por ejemplo: *Moniliformis* spp.

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

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

65 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar 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.

5 El término "control" o "controlar", como se utiliza 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. De manera más específica, "controlar", como se utiliza 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.

10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, 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.

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

25 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, 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.

30 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de compuestos de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, 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.

35 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos, 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.

45 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos, usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de las mismas.

50 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, 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 cubre compuestos de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, 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 platielmínticida, un agente acantocefalicida, o un agente pentastomicida.

60 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre composiciones farmacéuticas, en particular una formulación veterinaria, que comprende un compuesto de fórmula general (I), como se reivindica, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de las mismas, 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.

65 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre un método de preparación de una composición

farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de fórmula general (I), como se reivindica, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de las mismas, con uno o más excipientes), en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales por nematodos, en donde la composición farmacéutica puede ser en particular una formulación veterinaria, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se reivindica, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sus sales, sales particularmente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de las mismas.

15 La presente invención cubre además composiciones farmacéuticas, en particular formulaciones veterinarias, que comprenden al menos un compuesto según 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 según la invención tengan actividad sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de manera adecuada, tal como, por ejemplo, vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ruta ótica o como implante o endoprótesis. Esta administración puede realizarse de forma profiláctica, metafiláctica o terapéuticamente.

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

30 Para la administración oral, es posible formular los compuestos según la invención en formas farmacéuticas conocidas en la técnica que administren 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/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, microgránulos, masticables (por ejemplo masticables blandos), polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas farmacéuticas.

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

40 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, pomadas 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, *mixture agitatae*), suspensiones lipófilas, emulsiones, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, geles anti-acné, polvos finos, implantes o endoprótesis.

50 Los compuestos según 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,

- cargas y vehículos (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),
- 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),
- 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 polioxietileno sorbitano (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®),

- 5
- 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),
- 10
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
 - agentes de aumento de la viscosidad, agentes formadores de gel, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- 15
- 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®)),
- 20
- reguladores de flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),
 - materiales de revestimiento (por ejemplo, azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de forma modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos (tales como, por ejemplo, Eudragit®)),
- 25
- 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),
- 30
- plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
 - potenciadores de la penetración,
- 35
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
 - conservantes (por ejemplo, parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato de sodio),
- 40
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
 - aromatizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores de sabores y/u olores.
- 45
- 50 La presente invención también se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto según la invención, convencionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados, y a su uso según la presente invención.
- 55 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención y al menos uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o prevención de una infección endo y/o ectoparasitica.
- 60 El término "endoparásito" en la presente invención se utiliza como lo saben los expertos en la materia, y se refiere en particular a helmintos. El término "ectoparásito" en la presente invención se utiliza tal como lo conocen los expertos en la materia, y se refiere en particular a artrópodos, particularmente insectos o ácaros. En particular, la presente invención cubre una combinación farmacéutica, en particular una combinación veterinaria, que comprende:
- uno o más primeros principios activos, en particular compuestos de fórmula general (I) según lo reivindicado, y
 - uno o más de otros principios activos, en particular uno o más endo- y/o ectoparasiticidas.
- 65

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

5 Una "combinación fija" en la presente invención se utiliza como saben 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 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.

10 Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se utiliza como saben 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.

15 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 cubre tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas conocidos.

20 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", 16ª edición, British Crop Protection Council 2012) o se pueden buscar en Internet (p. ej., 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.

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

30 (1) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), tales como, por ejemplo, carbamatos, por ejemplo alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfano, 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, diación, diclorvos/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, disulfotón, EPN, etión, etoprofós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fentiión, fostiazato, heptenofós, imiciafós, isofenfós, salicilato de isopropilo O-(metoxiaminotiofosforilo), isoxatión, malatión, mecarbam, metamidofós, metidatión, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetón-metilo, paratión-metilo, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifós-metilo, profenofós, propetamfós, protiofós, piraclófós, piridafentiión, quinalfós, sulfotep, tebupirimfós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometón, triazofós, triclorfón y vamidotión.

35 (2) Bloqueadores del canal de cloruro dependientes de GABA, tales como, por ejemplo, ciclodieno-organocloros, por ejemplo clordano y endosulfán o fenilpirazoles (fiproles), por ejemplo etiprol y fipronil.

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

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

50 (5) Moduladores alostéricos del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, espinosinas, p. ej. spinosad y spinosad.

55 (6) Moduladores alostéricos del canal de cloruro dependientes de glutamato (GluCl), tales como, por ejemplo, avermectinas/milbemicinas, por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, lepimectina y milbemectina.

60 (7) Miméticos de la hormona juvenil, tales como, por ejemplo, análogos de la hormona juvenil, p. ej. hidropreno,

- quinopreno y metopreno o fenoxicarb o piriproxifeno.
- (9) Moduladores de órganos cordotonaes, tales como, por ejemplo pimetrozina o flonicamid.
- 5 (10) Inhibidores del crecimiento de ácaros, tales como, por ejemplo clofentezina, hexitiazox y diflovidazina o etoxazol.
- (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.
- 10 (13) Desacopladores de la fosforilación oxidativa a través de la disrupción del gradiente de protones, tales como, por ejemplo, clorfenapir, DNOC y sulfluramida.
- 15 (14) Bloqueadores del canal del receptor nicotínico de la acetilcolina, tales como, por ejemplo, bensultap, cartap hidrocioruro, tiocilam y tiosultap-sodio.
- (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.
- 20 (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.
- 25 (18) Agonistas del receptor de ecdisona, tales como, por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida.
- (19) Agonistas del receptor de la octopamina, tales como, por ejemplo, amitraz.
- 30 (20) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial III, tales como, por ejemplo, hidrametilnona o acequinocilo o fluacirpirim.
- (21) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial I, tales como, por ejemplo del grupo de los acaricidas METI, p. ej. fenazaquín, fenpiroximato, pirimidifeno, piridabeno, tebufenpirad y tolfenpirad o rotenona (Derris).
- 35 (22) Bloqueadores del canal de sodio dependiente de tensión, tales como, por ejemplo indoxacarb o metaflumizona.
- 40 (23) Inhibidores de la acetil CoA carboxilasa, tales como, por ejemplo, derivados del ácido tetrónico y tetrámico, p. ej. espirodiclorfeno, espiromesifeno y espirotetramat.
- (25) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial II, tales como, por ejemplo, derivados de *beta*-cetonitrilo, p. ej. cianopirafeno y ciflumetofeno y carboxanilidas, tales como, por ejemplo, pirflubumida.
- 45 (28) Moduladores del receptor de rianodina, tales como, por ejemplo, diamidas, p. ej. clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida,
- 50 otros principios activos tales como, por ejemplo, Afidopiropeno, Afoxolaner, Azadiractina, Benclotiaz, Benzoximato, Bifenazato, Broflanilida, Bromopropilato, Quinometionat, Cloropraetrina, Criolita, Ciclaniliprol, Cicloxaprida, Cihalodiamida, Dicloromezotiaz, Dicofol, épsilon-Metoflutrina, épsilon-Momflutrina, Flometoquina, Fluazaindolizina, Fluensulfona, Flufenerim, Flufenoxiestrobina, Flufiprol, Fluhexafona, Fluopiram, Fluralaner, Fluxametamida, Fufenozida, Guadipir, Heptaflutrina, Imidaclotiz, Iprodiona, kappa-Bifentrina, kappa-Teflutrina, Lotilaner, Meperflutrina, Paichongding, Piridalilo, Pirifluquinazón, Piriminoestrobina, Espirobudiclorfeno, 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-fluoroespino [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-diazaespino[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-diazaespino[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-
- 65

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-oxido-3-tietanil)-benzamida, 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(trans-1-oxido-3-tietanil)-benzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-3-tietanil)benzamida (conocida por el documento el documento WO 2013/050317 A1) (CAS 1332628-83-7), N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida, (+)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida y (-)-N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfinil]-propanamida (conocidas por los documentos WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1) (CAS 1477923-37-7), 5-[[2(E)-3-cloro-2-propen-1-il]amino]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (conocido por el documento CN 101337937 A) (CAS 1105672-77-2), 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)tioxometil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, (Liudaibenjiaxuanan, conocido por CN 103109816 A) (CAS 1232543-85-9); N-[4-cloro-2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(fluorometoxi)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO 2012/034403 A1) (CAS 1268277-22-0), N-[2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-cloro-6-metilfenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO 2011/085575 A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-dicloro-4-[(3,3-dicloro-2-propen-1-il)oxil]fenoxil]propoxil]-2-metoxi-6-(trifluorometil)-pirimidina (conocido de CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- y 2(Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etiliden]-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]oxadiazina-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]-α-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-syn)-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) y N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-propanamida (conocida por el documento los documentos WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) y N-[4-(aminotioxometil)-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxil]pirimidina (conocida por el documento WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocida por el documento el documento 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)-piridiniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (conocido por los documentos DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridiniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, (conocida por el documento documento WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridiniliden]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (CAS 1702305-40-5), 3-endo-3-[2-propoxi-4-(trifluorometil)fenoxi]-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxil]-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (conocido por el documento WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1) (CAS 1332838-17-1).

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

Principios activos de otras clases, p. ej., butacarb, dimetilan, cloetocarb, fosfocarb, pirimifos (-etilo), paratión (-etilo), metacrifós, o-salicilato de isopropilo, triclorfon, sulprofós, propafós, sebufós, piridatión, protoato, diclofentión, demetón-S-metilsulfona, isazofós, cianofenfós, dialifós, carbofenotión, autatiofós, aromfenvinfós (-metilo), azinfós (-etilo), clorpirifós (-etilo), fosmetilán, yodofenfós, dioxabenzofós, formotión, fonofós, flupirazofós, fensulfotión, etrimfós;

organocloros, p. ej. canfecloro, lindano, heptacloro; o fenilpirazoles, p. ej. acetoprol, pirafluprol, pirirol, vaniliprol, sisapronilo; o isoxazolinás, p. ej. sarolaner, afoxolaner, lotilaner, fluralaner;

piretroides, p. ej. (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, p. ej. nitiiazina;

- dicloromezotiaz, triflumezopirim;
- 5 lactonas macrocíclicas, p. ej. nemadectina, ivermectina, latidectina, moxidectina, selamectina, eprinomectina, doramectina, benzoato de emamectina; oxima de milbemicina;
- tripreno, epofenonano, diofenolán;
- 10 Biologicals, hormonas o feromonas, por ejemplo productos naturales, p. ej. turingiensina, componentes de codlemona o neem;
- dinitrofenole, p. ej. dinocap, dinobutón, binapacril;
- 15 benzoilureas, p. ej. fluazurón, penflurón;
- derivados de amidina, p. ej. clormebuformo, cimiazol, demiditraz;
- Acaricidas varroa para colmenas de abejas, por ejemplo ácidos orgánicos, p. ej. ácido fórmico, ácido oxálico.
- 20 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, 4ª edición (ISBN 978-3-662-43978-4)]:
- Efectores en los canales de cloruro regulados por ligandos de artrópodos: clordano, heptaclor, endoculfan. Dieldrina, bromociclono, toxafeno, lindano, fipronil, piriprol, cisapronilo, afoxolaner, fluralaner, sarolaner, lotilaner, fluxametamida, broflanilida, avermectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemicina, moxidectina, selamectina;
- 25 Moduladores de los receptores octopaminérgicos de artrópodos: amitraz, BTS27271, cimiazol, demiditraz;
- 30 Efectores en los canales de sodio dependientes de tensión de artrópodos: DDT, metoxicloro, metaflumizona, indoxacarb, cinerina I, cinerina II, jasmolin I, jasmolin II, piretrina I, piretrina II, aletrina, alfacipermetrina, bioaletrina, betaciflutrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, etofenprox, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, halfenprox, permetrina, fenotrina, resmetrina, tau-fluvalinato, tetrametrina;
- 35 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, fentión, heptenofós, malatión, naled, fosmet, foxim, ftalofos, propetamfós, temefós, tetraclorvinfós, triclorfon, imidacloprid, nitenpiram, dinotefurano, espinosad, espinotoram; Efectores sobre los procesos de desarrollo de artrópodos: ciromazina, diciclanilo, diflubenzurón, fluazurón, lufenurón, triflumurón, fenoxicarb, hidropreno, metopreno, piriproxifeno, fenoxicarb, hidropreno, S-metopreno, piriproxifeno.
- 40 Principios activos de ejemplo del grupo de los endoparasiticidas, como un principio activo adicional u otro en la presente invención, incluyen, sin limitación, compuestos antihelmínticos activos y compuestos activos antiprotozoarios.
- 45 Compuestos antihelmínticos activos, que incluyen, sin limitación, los siguientes compuestos con actividad nematocida, trematocida y/o cestocida:
- 50 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;
- 55 de la clase de depsipéptidos, preferentemente depsipéptidos cíclicos, en particular depsipéptidos cíclicos de 24 miembros, por ejemplo: emodepsida, PF1022A;
- de la clase de las tetrahidropirimidinas, por ejemplo: morantel, pirantel, oxantel;
- 60 de la clase de imidazotiazoles, por ejemplo: butamisol, levamisol, tetramisol;
- de la clase de aminofenilamidinas, por ejemplo: amidantel, amidantel desacilado (dAMD), tribendimidina;
- 65 de la clase de aminoacetónitrilos, por ejemplo: monepantel;

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

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;

de la clase de organofosforados, por ejemplo: triclorfon, naftalofos, diclorvos/DDVP, crufomato, cumafós, haloxón;

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

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

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

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

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

de la clase de triazinas, por ejemplo: diclazuril, ponazuril, letrazuril, toltrazuril;

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

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

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

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;

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

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

de la clase de carbanilidas, por ejemplo: imidocarb;

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

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

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.

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

Basado 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 según consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del sujeto tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del principio activo a administrar variará generalmente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los esquemas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una a tres veces al día hasta una vez cada cuatro semanas. Además, es posible que unas "vacaciones de fármacos", en las que a un sujeto no se le dosifica un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, sean beneficiosas para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Además, es posible tener tratamientos de acción prolongada, en donde el sujeto recibe tratamiento una vez durante más de cuatro semanas. Es posible que una dosificación unitaria contenga desde aproximadamente 0,5 mg hasta 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 intravenosa, intramuscular, inyecciones subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión serán preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario 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. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

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

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas:

atm	atmósfera normal
DAD	detector de matriz de diodos
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	detector de dispersión de luz por evaporación
ESI	ionización por electronebulización
h	hora u horas
LC-MS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
min	minuto o minutos
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
T _r	tiempo de retención
CCF	cromatografía de capa fina

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

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

Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no está descrita en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

Los compuestos e intermedios producidos según 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 se pueden remover usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, p. ej., cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar 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 electropulverización 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 como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

En algunos casos, los métodos de purificación como se han descrito anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, tales 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 (p. ej., sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado y descrito en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Métodos analíticos

15 Cromatografía líquida analítica

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 electropulverización en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ESI-).

20 Método L1:

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

Método L2:

30 Tipo de instrumento: Agilent 1290; columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico/l, eluyente B: agua miliporo + 0,9 ml de ácido fórmico/l; gradiente: 0,0 min 10 % A → 1,8 min 95 % A → 2,50 min 95 % A → 2,52 min 10 % A → 2,60 min 10 % A; horno: 55 °C; flujo: 1 ml/min; detección UV: 210 nm. detector de MS Agilent: 100-1000 uma, ES-ionización, positiva o negativa.

35 Método L3:

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

Método L4:

45 Tipo de instrumento MS: LC-MS cuadrupolo de Agilent Technologies 6130; Tipo de instrumento HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; columna: Waters XSelect (C18, 50x2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 35 °C; eluyente A: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; eluyente B: ácido fórmico al 0,1 % en agua; gradiente lineal: t=0 min 5 % A, t=3,5 min 98 % A, t=6 min 98 % A; detección: DAD (220-320 nm); detección: MSD (IEN pos/neg) intervalo de masa: 100-800; detección: ELSD (PL-ELS 2100): flujo de gas 1,2 ml/min, temp. del gas: 70 °C, neb: 50 °C.

50 Método L5:

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

60 Método L6:

65 Tipo de instrumento MS: LC/MSD SL de Agilent Technologies; Tipo de instrumento HPLC: Agilent Technologies Serie 1100; columna: Waters XSelect (C18, 50x2,1 mm, 3,5 µ); flujo: 0,8 ml/min; temp. de columna: 25 °C; eluyente A: 95 % acetonitrilo + 5 % bicarbonato de amonio 10 mM en agua; eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua pH=9,0; gradiente lineal: t=0 min 5 % A, t=3,5 min 98 % A, t=6 min 98 % A; detección: DAD (220-320 nm); detección: MSD (IEN pos/neg) intervalo de masa: 100-800.

Para los siguientes métodos de cromatografía líquida:

Los análisis de LCMS se llevaron a cabo en un SHIMADZU LCMS que consiste en un UFLC 20-AD y detector LCMS 2020 MS. El detector de matriz de diodos se escaneó a 190-400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electronebulización (ESI) que funciona en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se escaneó entre 90-900 m/z con un tiempo de escaneo de 0,5 a 1,0 s.

Método M1 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,10 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M2 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una EVO, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 4,20 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M3 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M4 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M5 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M6 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M7 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,80 min con un tiempo total de ejecución de 3,30 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M8 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M9 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 4,20 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M10 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M11 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M12 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando

en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

5 **Método M13** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

10 **Método M14** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

15 **Método M15** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

20 **Método M16** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

25 **Método M17** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una CORTECS C18+ 100A, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

30 **Método M18** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

35 **Método M19** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

40 **Método M20** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

45 **Método M21** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

50 **Método M22** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

55 **Método M23** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

60 **Método M23** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

65 **Método M23** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:
La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M24 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M25 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 4,6 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,75 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,80 ml/min.

Método M26 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,90 min con un tiempo total de ejecución de 5,30 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M27 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M28 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M29 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,60 min con un tiempo total de ejecución de 5,30 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M30 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,80 min con un tiempo total de ejecución de 3,30 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M31 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,70 min con un tiempo total de ejecución de 5,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M32 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 5,20 min con un tiempo total de ejecución de 5,70 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M33 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,20 min con un tiempo total de ejecución de 2,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M34 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M35 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con

un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M36 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

5 La columna usada era una CORTECS C18+ 100A, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M37 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

10 La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M38 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

15 La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M39 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

20 La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 5,70 min con un tiempo total de ejecución de 6,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M40 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

25 La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 60 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M41 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

30 La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M42 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

35 La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M43 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

40 La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M44 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

45 La columna usada era una HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 100 % de B (B: MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M45 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

50 La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 3,10 min con un tiempo total de ejecución de 3,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M46 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

55 La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,10 min con un tiempo total de ejecución de 2,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M47 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,20 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

5

Método M48 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 80 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

10

Método M49 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃+NH₃H₂O 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,10 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

15

Método M50 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,00 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 0,80 ml/min.

20

Método M51 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

25

Método M52 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

30

Método M53 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

35

Método M54 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Omega, 3,0 µm, 2,1 × 30 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

40

Método M55 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃+NH₃H₂O 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

45

Método M56 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

55

Método M57 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 µm, 4,6 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,80 ml/min.

60

Método M58 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃+NH₃H₂O 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

65

Método M59 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,80 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M60 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex 2,6 μm EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M61 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M62 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M63 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex 2,6 μm EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,90 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M64 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una XBridge C18, 2,5 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M65 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex 2,6u XB-C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,80 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M66 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M67 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M68 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M69 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: Acetonitrilo) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal a 1,20 ml/min.

Método M70 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex 2,6 μm EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 5,00 min

con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M71 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

5 La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M72 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

10 La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 4,20 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M73 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

15 La columna usada era una Kinetex 2,6 um EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M74 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

20 La columna usada era una Kinetex 2,6 um EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M75 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

25 La columna usada era una XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,04 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M76 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

30 La columna usada era una XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M77 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

35 La columna usada era una XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M78 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

40 La columna usada era una XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M79 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

45 La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 60 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,30 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M80 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

50 La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 60 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,30 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M81 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

55 La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 40 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M82 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

60 La columna usada era una Kinelex 2,6u XB-C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

65

Método M83 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 5,20 min con un tiempo total de ejecución de 5,70 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M84 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 5,20 min con un tiempo total de ejecución de 5,70 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M85 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,60 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M86 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 4,80 min con un tiempo total de ejecución de 5,20 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M87 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M88 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M89 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 100 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M90 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M91 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,20 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M92 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 4,0 min con un tiempo total de ejecución de 5,6 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M93 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 3,50 min con un tiempo total de ejecución de 4,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M94 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,8 min con un tiempo total de ejecución de 2,0 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M95 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M96 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,7 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M97 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 3,0 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,65 min con un tiempo total de ejecución de 1,90 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M98 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,7 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M99 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4OH al 0,04 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M100 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 5,20 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M101 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex XB-C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,90 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M102 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,65 min con un tiempo total de ejecución de 1,90 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M103 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 6,5 mM en agua) y terminando en 100 % de B (B: MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

Método M104 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una InertSustain AQ-C18, 3,0 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M105 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M106 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinelex 2,6u XB-C18, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando

en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,50 min con un tiempo total de ejecución de 6,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,50 ml/min.

5 **Método M107** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₃H₂O al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

10 **Método M108** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 4,60 min con un tiempo total de ejecución de 5,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

15 **Método M109** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 75 % de A (A: NH₄HCO₃+NH₃H₂O 6,5 mM en agua) y terminando en 100 % de B (B: MeCN) durante 6,00 min con un tiempo total de ejecución de 6,60 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

20 **Método M110** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 1,80 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

25 **Método M111** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 80 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 4,8 min con un tiempo total de ejecución de 5,2 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

30 **Método M112** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 65 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

35 **Método M113** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: NH₄HCO₃ 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,95 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

40 **Método M114** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 60 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

45 **Método M115** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,6 min con un tiempo total de ejecución de 1,8 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

50 **Método M116** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 4,7 min con un tiempo total de ejecución de 5,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

55 **Método M117** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una CORTECS C18+, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,90 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

60 **Método M118** de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

La columna usada era una Kinetex EVO C18, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en

95 % de A (A: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,03 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M119 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

5 La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M120 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

10 La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 1,6 min con un tiempo total de ejecución de 1,8 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M121 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

15 La columna usada era una XSelect CSH C18, 2,5 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,75 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M122 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

20 La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 75 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 5,00 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M123 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

25 La columna usada era una Xselect CSH C18, 2,5 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,7 min con un tiempo total de ejecución de 2 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M124 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

30 La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo total de ejecución de 2,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M125 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

35 La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 4,7 min con un tiempo total de ejecución de 5,0 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M126 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

40 La columna usada era una Omega, 3,0 μm , 2,1 \times 30 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: FA al 0,09 % en agua) y terminando en 95 % de B (B: FA al 0,1 % en MeCN) durante 1,37 min con un tiempo total de ejecución de 1,50 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M127 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

45 La columna usada era una Kinetex EVO C18 100A, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 5,2 min con un tiempo total de ejecución de 5,60 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M128 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

50 La columna usada era una CORTECS C18, 2,7 μm , 2,1 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 95 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 4,4 min con un tiempo total de ejecución de 5,0 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M129 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

55 La columna usada era una Poroshell HPH-C18, 2,7 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 6,5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 4,8 min con un tiempo total de ejecución de 5,1 min. La temperatura de la columna era de 45 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M130 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

60 La columna usada era una Kinetex EVO, 2,6 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 70 % de A (A: NH_4HCO_3 5 mM en agua) y terminando en 95 % de B (B: MeCN) durante 2,7 min con un tiempo total de

ejecución de 3,0 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

Método M131 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

5 La columna usada era una Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: TFA al 0,05 % en MeCN) durante 2,70 min con un tiempo total de ejecución de 3,00 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,00 ml/min.

Método M132 de cromatografía líquida-espectrometría de masas:

10 La columna usada era una Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando en 90 % de A (A: FA al 0,1 % en agua) y terminando en 100 % de B (B: FA al 0,05 % en MeCN) durante 1,60 min con un tiempo total de ejecución de 1,80 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal de 1,20 ml/min.

15 Datos de RMN de ¹H

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

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

30 Listas de picos de RMN

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

La lista de picos de un ejemplo tiene por tanto la forma:

$$\delta_1 (\text{intensidad}_1); \delta_2 (\text{intensidad}_2); \dots; \delta_i (\text{intensidad}_i); \delta_n (\text{intensidad}_n)$$

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

45 Para calibrar el desplazamiento químico para los espectros de ¹H, se utiliza tetrametilsilano y/o el desplazamiento químico del disolvente utilizado, especialmente en el caso de espectros medidos en DMSO. Por lo tanto, en las listas de picos de RMN, el pico de tetrametilsilano puede aparecer, pero no necesariamente.

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

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

55 Para mostrar señales compuestas en el intervalo delta de disolventes y/o agua, los picos habituales de los disolventes, por ejemplo picos de DMSO en DMSO-D₆ y el pico de agua se muestran en nuestras listas de picos de RMN de ¹H y suelen tener, como promedio, una intensidad alta.

60 Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y/o picos de impurezas suelen tener, como promedio, una intensidad más baja que los picos de los compuestos diana (por ejemplo, con una pureza >90 %).

65 Tales estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de preparación específico. Por lo tanto, sus picos pueden ayudar a reconocer la reproducción de nuestro proceso de preparación a través de "huellas dactilares de productos secundarios".

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

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

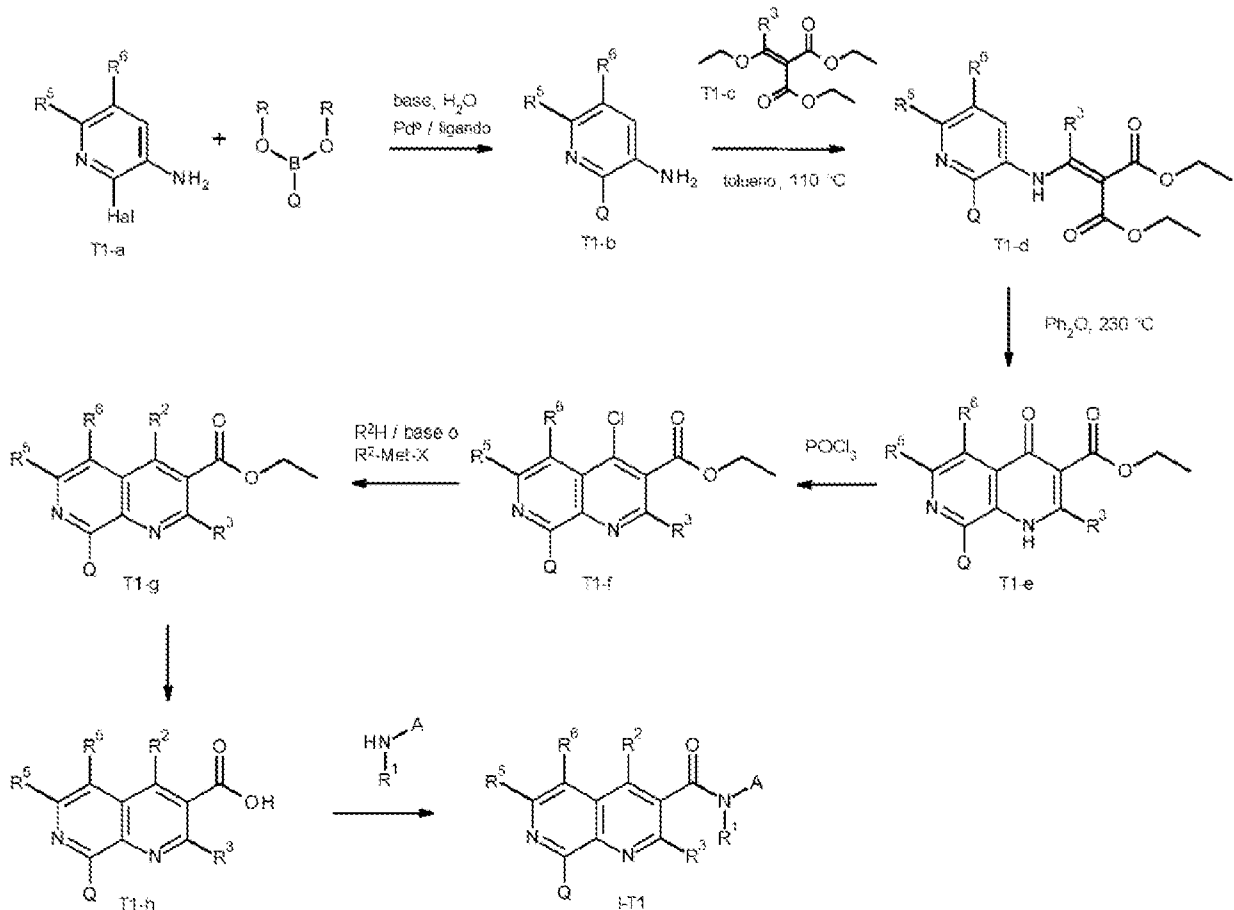
10 **Microondas**

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

15 **SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES**

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se puede realizar según o en analogía con los siguientes esquemas (Esquema 1-6). En los mismos y en el contexto general de la presente invención, los enlaces cruzados indican mezclas cis/trans.

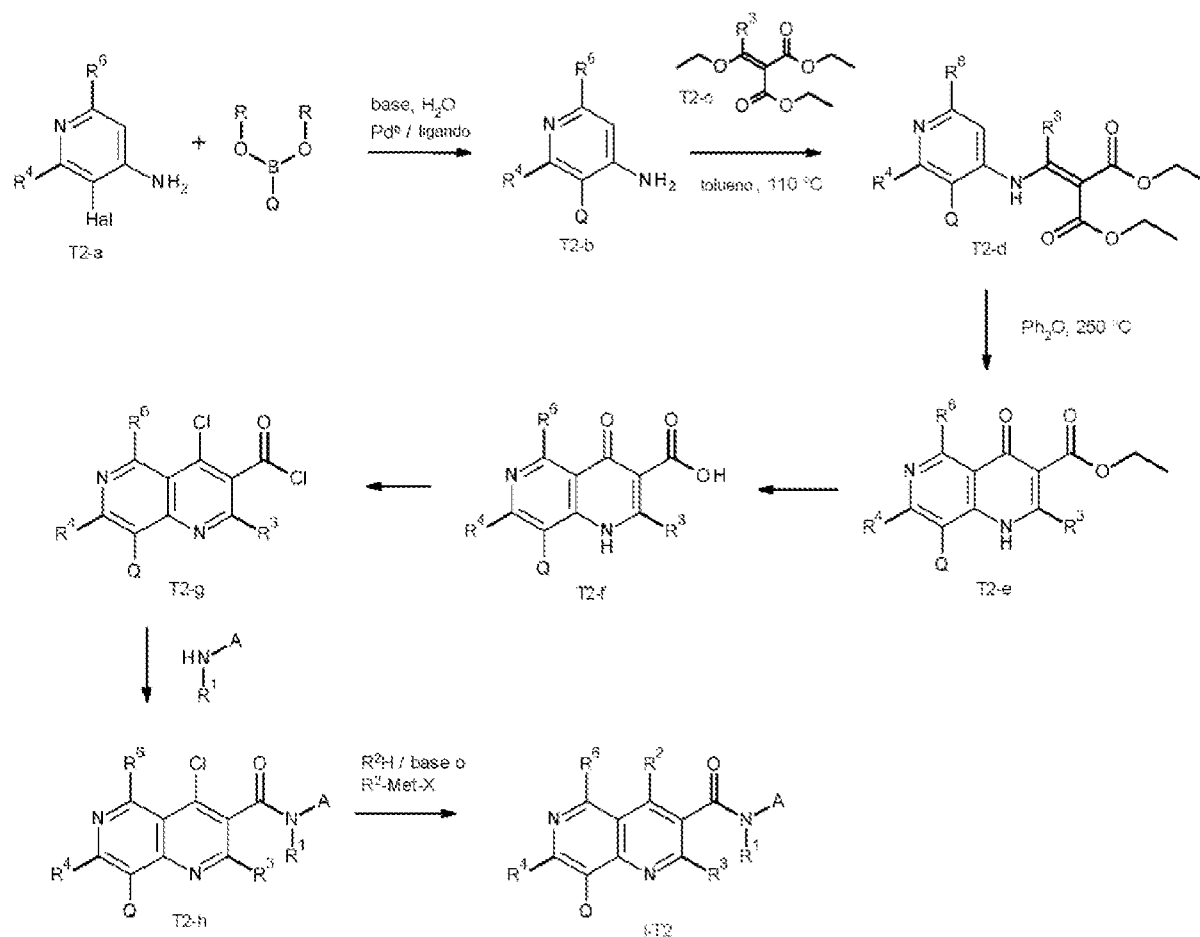
20 Esquema 1 para preparar un compuesto (I) con T=T¹ (-T1)



25 Las aminopiridinas T1-a se pueden convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con ácidos borónicos o ésteres borónicos QB(OR)₂ (R=H; R = Me o R,R = pinacolato) como se describe en European Journal of Organic Chemistry, 2012 (31), 6248-6259, en aminopiridinas sustituidas con arilo o hetarilo T1-b. Estas aminopiridinas sustituidas se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetileno)malonatos T1-c disueltos en el correspondiente disolvente alcohólico o tolueno, preferentemente en condiciones de ebullición, en malonatos de (pirid-3-ilaminometileno) T1-d o sin ningún disolvente como se describe en el documento WO 20060135551. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr ésteres carboxílicos de aza-quinolona T1-e como se describe en el documento WO 2002004444. Los ésteres carboxílicos de aza-quinolona T1-e se pueden convertir en las correspondientes cloro aza-quinolinas T1-f en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo como se describe en el documento WO 2008154447 con aza-quinolinas

similares. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R^2H , las cloro aza-quinolinas **T1-f** reaccionan con R^2H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicicoundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los ésteres carboxílicos de aza-quinolina **T1-g** como se describe en el documento WO 199703074. Como alternativa, **T1-f** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos R^2Met-X , p. ej. alquil $C_1-C_4-Met-X$, cicloalquil $C_3-C_6-Met-X$, alquenil $C_2-C_4-Met-X$, cicloalquenil $C_3-C_6-Met-X$, alquil $C_2-C_4-Met-X$ o fenil-alquil $C_1-C_4-Met-X$ (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R^2 , como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en ésteres carboxílicos de aza-quinolina **T1-g**. Los ésteres intermedios **T1-g** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos aza-quinolincarboxílicos **T1-h** como se describe con síntesis similares en el documento CN 102199152. Los productos finales **I-T1** se obtienen mediante condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., a través de cloruros de ácido carboxílico formados a partir de **T1-h** que se combinan con aminas R^1-NH-A en condiciones básicas, p. ej. piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o mediante formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos **T1-h** que se combinan con aminas R^1-NH-A y reactivos de deshidratación, p. ej. clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC). Síntesis similares se describen, por ejemplo, en el documento WO 2015014768.

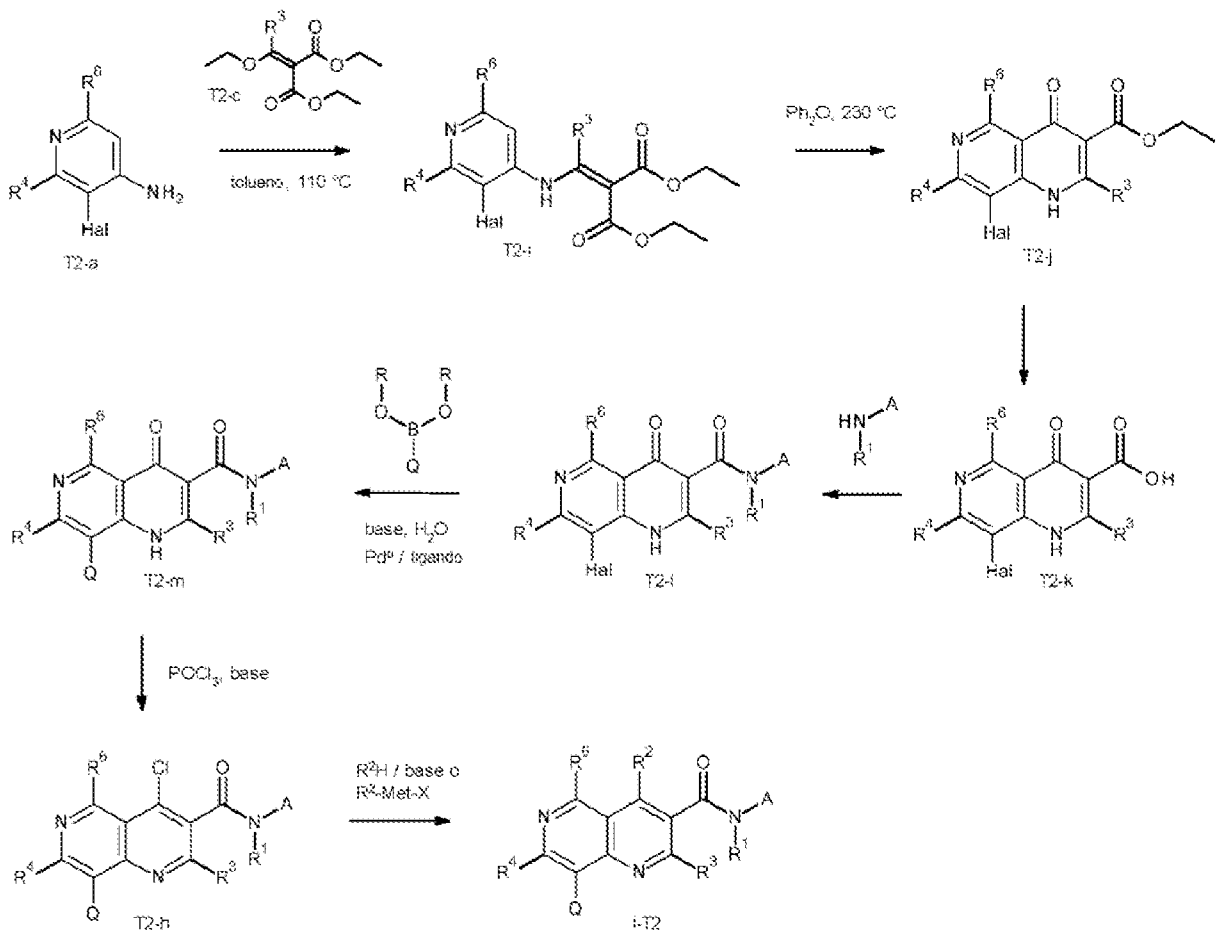
Esquema 2a para preparar un compuesto (I) con $T = T^2$ (I-T2)



Las aminopiridinas **T2-a** se pueden convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos $QB(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ o $R,R=pinacolato$) como se describe en Journal of Organic Chemistry, 1999, 64 (26), 9430-9443, en aminopiridinas sustituidas con arilo o hetarilo **T2-b**. Estas aminopiridinas se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetilen)malonatos **T2-c** disueltos en el correspondiente disolvente alcohólico o tolueno, preferentemente en condiciones de ebullición, en malonatos de (pirid-4-ilaminometileno) **T2-d** como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (22), 5471-5484, o sin ningún disolvente como se describe en Medicinal Chemistry Letters, 2012, 3 (1), 74-78. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr ésteres carboxílicos de aza-quinolona **T2-e** como se describe en el documento WO 2016196961. Los ésteres intermedios **T2-e** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos aza-quinolona carboxílicos **T2-f** como se describe con síntesis similares en el documento WO 2009036412. Los ácidos aza-quinolona carboxílicos **T2-f** se pueden convertir en la correspondiente cloro aza-quinolina

T2-g en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo como se describe en el documento WO 2016196961 con aza-quinolinas similares. El cloruro de ácido se forma simultáneamente y se puede convertir fácilmente con las aminas R¹-NH-A en amidas. **T2-h** en presencia de bases como trietilamina. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R²H, las cloro aza-quinolinas **T2-h** reaccionan con R²H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los compuestos finales **I-T2**. Como alternativa, **T2-h** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos R²Met-X, p. ej. alquil C₁-C₄-Met-X, cicloalquil C₃-C₆-Met-X, alquenil C₂-C₄-Met-X, cicloalquenil C₃-C₆-Met-X, alquinil C₂-C₄-Met-X o fenil-alquil C₁-C₄-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquenilo C₃-C₆, alquinilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R², como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en los compuestos finales **I-T2**.

Esquema 2b para preparar un compuesto (I) con T = T² (I-T2)



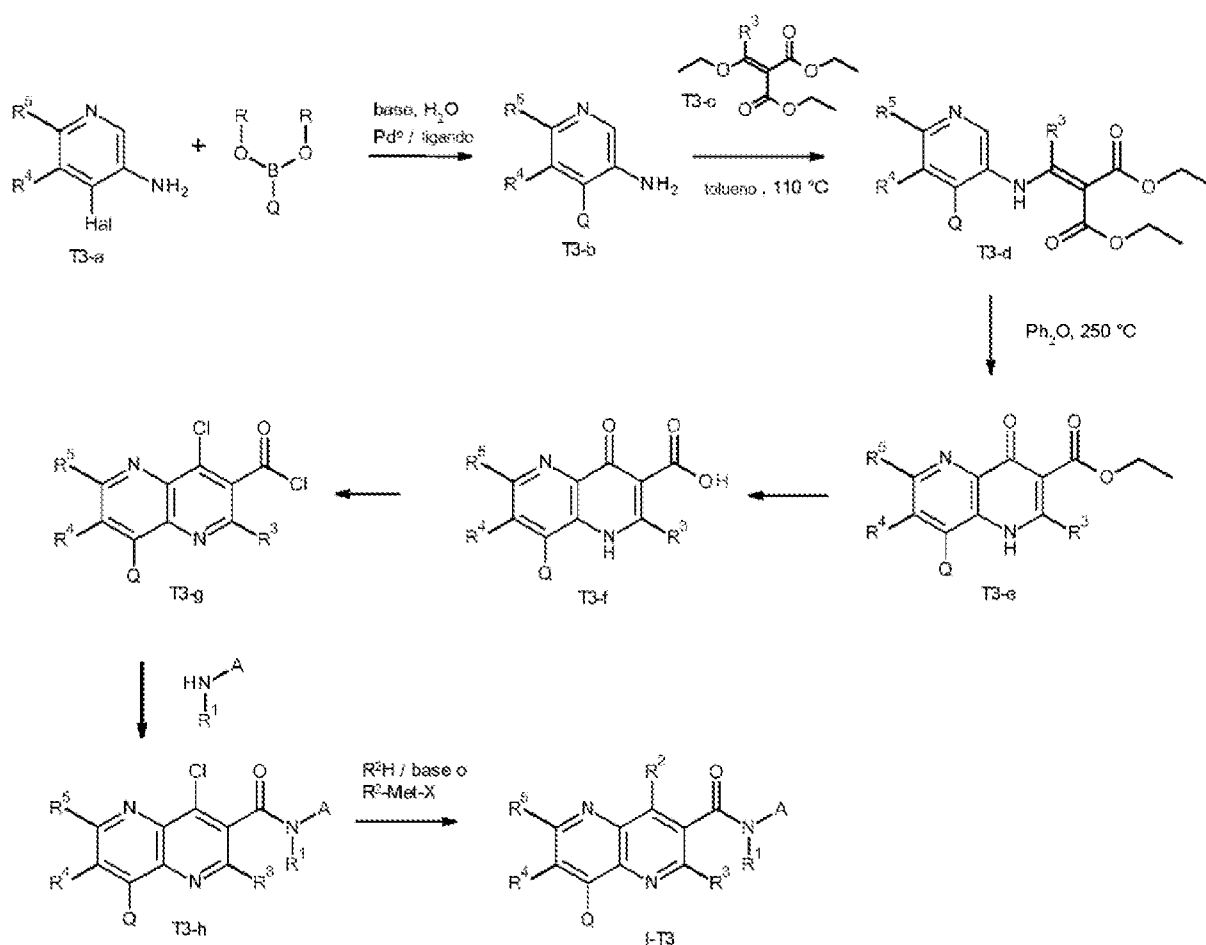
Las aminopiridinas **T2-a** se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetilen)malonatos **T2-c** disueltos en el correspondiente disolvente alcohólico o tolueno, preferentemente en condiciones de ebullición, en malonatos de (pirid-4-ilaminometileno) **T2-i** como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50 (22), 5471-5484, o sin ningún disolvente como se describe en Medicinal Chemistry Letters, 2012, 3 (1), 74-78. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr ésteres carboxílicos de aza-quinolona **T2-j** como se describe en el documento WO 2016196961. Los ésteres intermedios **T2-j** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos aza-quinolona carboxílicos **T2-k** como se describe con síntesis similares en el documento WO 2009036412. Los ácidos aza-quinolona carboxílicos **T2-k** se pueden convertir en las amidas **T2-l** correspondientes por las condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., a través de cloruros de ácido carboxílico formados a partir de **T2-k** que se combinan con aminas R¹-NH-A en condiciones básicas, p. ej. piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o mediante formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos **T2-k** que se combinan con aminas R¹-NH-A y reactivos de deshidratación, p. ej. clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC). Síntesis similares se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009036412.

Las smidas de aza-quinolona **T2-l** se pueden convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos QB(OR)₂ (R=H; R = Me o R,R = pinacolato) como se describe con reacciones

similares en el documento WO 2015144001, en aza-quinolona amidas sustituidas con arilo o hetarilo **T2-m**.

Las aza-quinolona amidas **T2-m** se pueden convertir en la correspondiente cloro aza-quinolina **T2-h** en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo como se describe en el documento WO 2008154447 con aza-quinolinas similares. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R^2H , las cloro aza-quinolinas **T2-h** reaccionan con R^2H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los compuestos finales **I-T2**. Como alternativa, **T2-h** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos R^2Met-X , p. ej. alquil $C_1-C_4-Met-X$, cicloalquil $C_3-C_6-Met-X$, alqueniil $C_2-C_4-Met-X$, cicloalqueniil $C_3-C_6-Met-X$, alquiniil $C_2-C_4-Met-X$ o fenil-alquil $C_1-C_4-Met-X$ (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueniilo C_2-C_4 , cicloalqueniilo C_3-C_6 , alquiniilo C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R^2 , como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en los compuestos finales **I-T2**.

Esquema 3 para preparar un compuesto (I) con $T = T^3$ (I-T3)

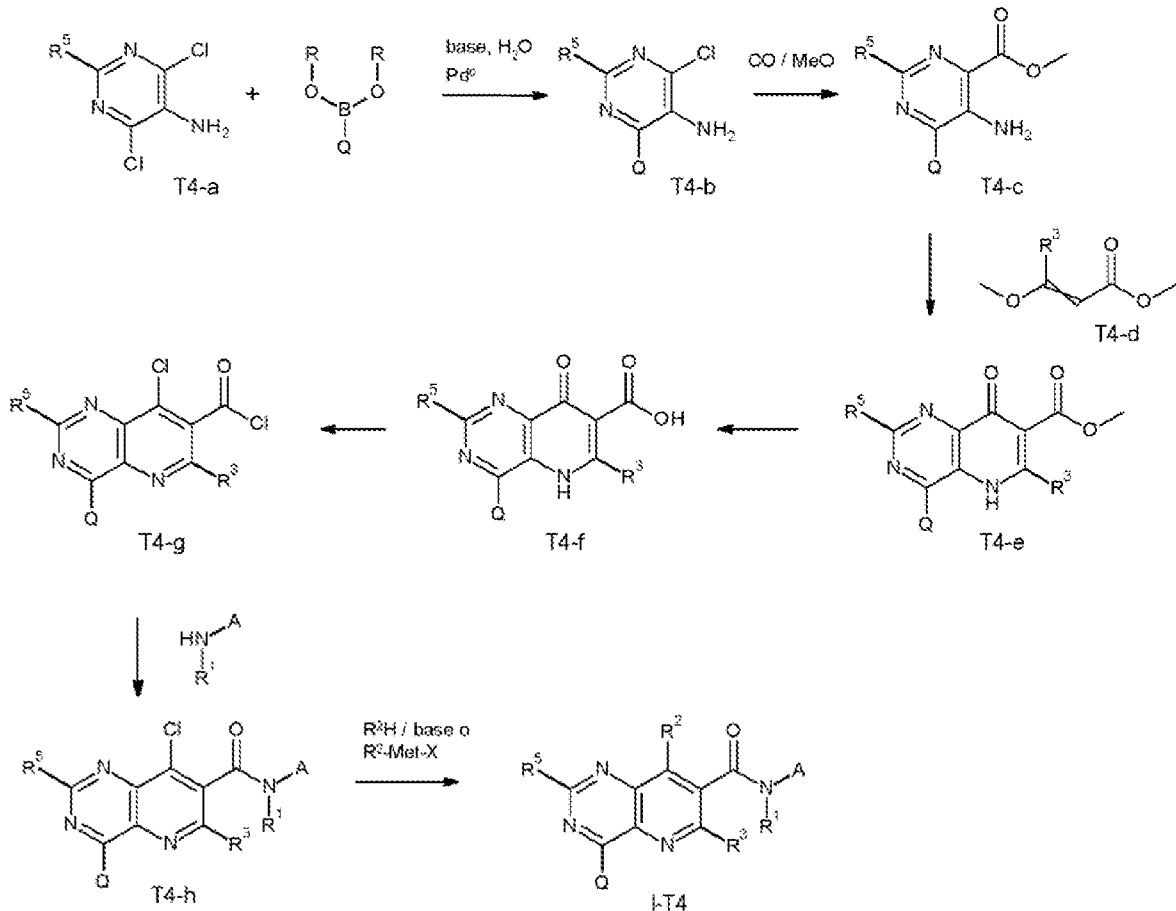


Las aminopiridinas **T3-a** se pueden convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos $QB(OR)_2$ ($R = H$; $R = Me$ o $R, R =$ pinacolato) como se describe en el documento WO 2015170693 en aminopiridinas sustituidas con arilo o hetarilo **T3-b**. Estas aminopiridinas se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetileno)malonatos **T3-c** disueltos en el correspondiente disolvente alcohólico o tolueno, preferentemente en condiciones de ebullición, en malonatos de (pirid-3-ilaminometileno) **T3-d** como se describe en el documento US 20140336182, o sin ningún disolvente como se describe en Journal of the American Chemical Society, 1946, 68, 1204-1208. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr ésteres carboxílicos de aza-quinolona **T3-e** como se describe en el documento WO 2013132376. Los ésteres intermedios **T3-e** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos aza-quinolona carboxílicos **T3-f** como se describe con síntesis similares en el documento WO 20060223843. Los ácidos carboxílicos **T3-f** se pueden convertir en los correspondientes cloruros de ácido **T3-g** en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo como se describe en el documento WO 2006125974 con aza-quinolinas similares. El cloruro de ácido se puede convertir fácilmente con las aminas R^1-NH-A en amidas **T3-h** en presencia de bases como la trietilamina. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R^2H , las cloro aza-quinolinas **T3-h** reaccionan con R^2H en

presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicicloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los compuestos finales **I-T3**. Como alternativa, **T3-h** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos $R^2\text{Met-X}$, p. ej. alquil $C_1-C_4\text{-Met-X}$, cicloalquil $C_3-C_6\text{-Met-X}$, alquenil $C_2-C_4\text{-Met-X}$, cicloalquenil $C_3-C_6\text{-Met-X}$, alquinil $C_2-C_4\text{-Met-X}$ o fenil-alquil $C_1-C_4\text{-Met-X}$ (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R^2 , como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en los compuestos finales **I-T3**.

10

Esquema 4 para preparar un compuesto (I) con $T = T^4$ (I-T4)

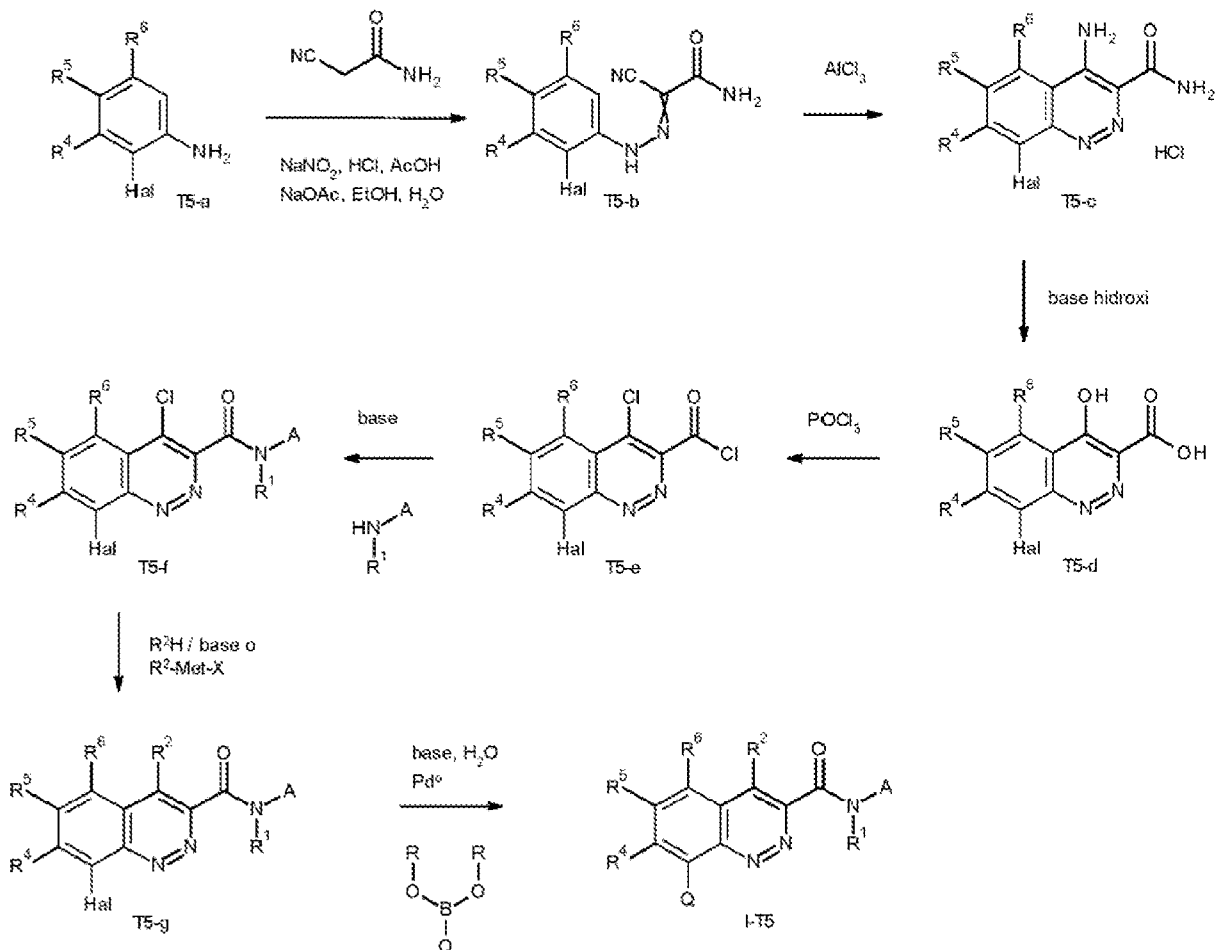


Las aminopirimidinas **T4-a** se puede convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos $QB(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ o $R,R=pinacolato$) como se describe en los documentos WO 2008134679 o WO 2009112461 en pirimidinas sustituidas con arilo o hetarilo. **T4-b**. Después, **T4-b** se puede convertir fácilmente en éster de pirimidinilo **T4-c** en condiciones de autoclave y atmósfera de monóxido de carbono en presencia de metanol como se describe en el documento WO 199835967. La siguiente etapa implica al acriléster **T4-d**, que se puede condensar con **T4-c** para proporcionar aza-quinolonas como **T4-e** como se describe en Journal of the Chemical Society [Sección C: Organic] (1967), (18), 1745-1750. Los intermedios **T4-e** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos aza-quinolona carboxílicos **T4-f** como se describe con síntesis similares en el documento WO 2009089263. Los ácidos carboxílicos **T4-f** se pueden convertir en los correspondientes cloruros de ácido **T4-g** en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo como se describe en el documento EP 115469 con naftiridinas similares. El cloruro de ácido se puede convertir fácilmente con las aminas $R^1\text{-NH-A}$ en amidas **T4-h** en presencia de bases como trietilamina. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R^2H , las cloro aza-quinolinas **T4-h** reaccionan con R^2H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicicloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los compuestos finales **I-T4**. Como alternativa, **T4-h** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos $R^2\text{Met-X}$, p. ej. alquil $C_1-C_4\text{-Met-X}$, cicloalquil $C_3-C_6\text{-Met-X}$, alquenil $C_2-C_4\text{-Met-X}$, cicloalquenil $C_3-C_6\text{-Met-X}$, alquinil $C_2-C_4\text{-Met-X}$ o fenil-alquil $C_1-C_4\text{-Met-X}$ (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R^2 , como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en

30

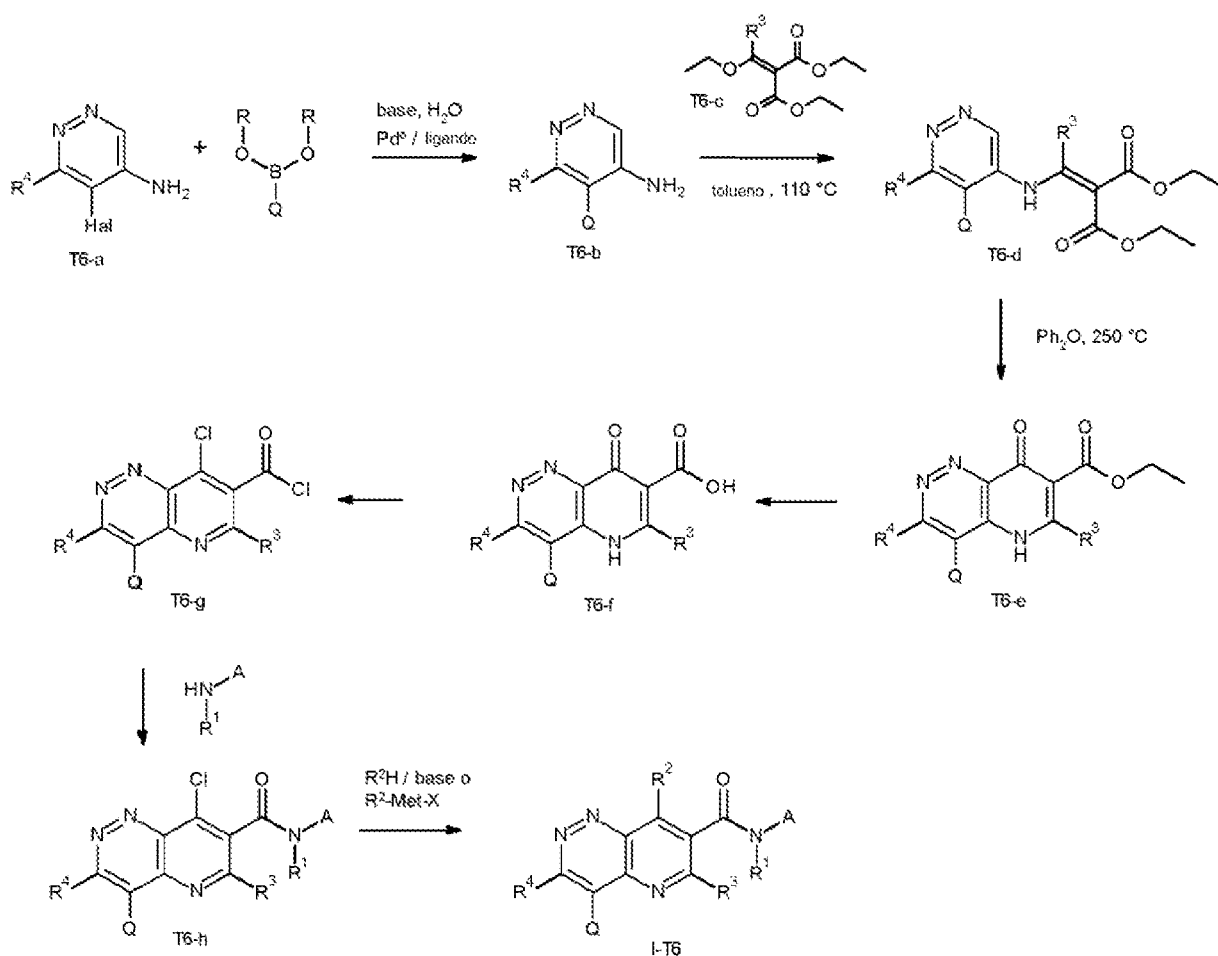
los compuestos finales I-T4.

Esquema 5 para preparar un compuesto (I) con T = T⁵ (I-T5)



5 Las 2-halogenanilinas **T5-a** se pueden convertir fácilmente en cianuros de oxoacetohidrazonoil **T5-b** en una reacción de diazotación-condensación de dos etapas con 2-cianoacetamida como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(14), 5437-5444. La ciclación de **T5-b** en cinnolina carboxamidas **T5-c** ocurre en presencia de ácidos de Lewis, p. ej. tricloruro de aluminio, como se describe en el documento WO 2013148603. Las funciones amino de **T5-c** pueden saponificarse en presencia de bases hidroxilo, p. ej. hidróxido potásico, para obtener ácido cinnolinocarboxílico **T5-d** como se describe en el documento WO 2004016615. **T5-d** se puede clorar fácilmente, p. ej. con oxicloruro de fósforo, en cloruro de ácido carboxílico de cinnolina **T5-e** como se describe en el documento WO 2012162254. El cloruro de ácido se puede convertir con las aminas R¹-NH-A en amidas **T5-f** en presencia de bases como trietilamina como se describe en el documento WO 2012162254. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R²H, las cloro cinnolinas **T5-f** reaccionan con R²H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, diazabicicoundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener las cinnolinocarboxamidas **T5-g** como se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, 23(1), 71-74. Como alternativa, **T5-f** se puede convertir con ciertos compuestos de Grignard u organometálicos R²Met-X, p. ej. alquil C₁-C₄-Met-X, cicloalquil C₃-C₆-Met-X, alqueniil C₂-C₄-Met-X, cicloalqueniil C₃-C₆-Met-X, alquiniil C₂-C₄-Met-X o fenil-alquil C₁-C₄-Met-X (Met = Mg, Zn; X = I, Br, Cl) introduciendo alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₄, cicloalqueniilo C₃-C₆, alquiniilo C₂-C₄ o fenil-alquilo C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R², como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(3), 1023-1040. Para finalizar, **T5-g** se puede convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con ácidos borónicos o ésteres borónicos QB(OR)₂ (R=H; R = Me o R, R = pinacolato) como se describe en el documento WO 2013148603 para proporcionar los compuestos finales I-T5.

Esquema 6 para preparar un compuesto (I) con T = T⁶ (I-T6)

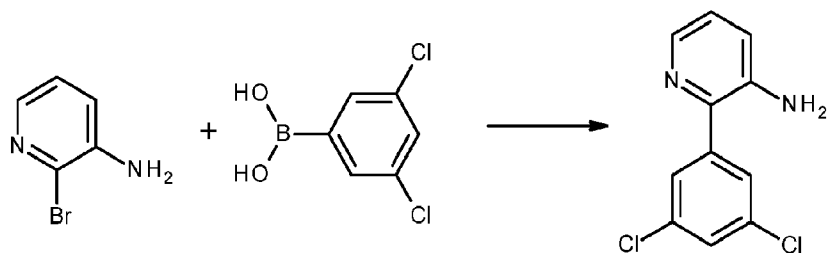


Las aminopiridazinas **T6-a** se pueden convertir mediante una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos $QB(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ o $R,R=pinacolato$) como se describe en el documento WO 2014143241 en aminopiridazinas sustituidas con arilo o hetarilo **T6-b**. Estas aminopiridazinas se pueden convertir fácilmente con los (alcoximetileno)malonatos **T6-c** disueltos en el correspondiente disolvente alcohólico o tolueno, preferentemente en condiciones de ebullición, en malonatos de (piridazin-4-ilaminometileno) **T6-d** como se describe con reacciones similares en el documento US 20140336182, o sin ningún disolvente como se describe en Journal of the American Chemical Society, 1946, 68, 1204-1208. El cierre del anillo se realiza en disolventes de alto punto de ebullición, preferentemente en difeniléter o xilol, para lograr ésteres carboxílicos de 8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazina **T6-e** como se describe en el documento WO 2013132376. Los ésteres intermedios **T6-e** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos 8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazin-7-carboxílicos **T6-f** como se describe con síntesis similares en el documento WO 20060223843. Los ácidos carboxílicos **T6-f** se pueden convertir en los correspondientes cloruros de ácido **T6-g** en presencia de agentes de cloración como oxiclورو de fósforo como se describe en el documento WO 2006125974 con aza-quinolinas similares. El cloruro de ácido se puede convertir fácilmente con las aminas R^1-NH-A en amidas **T6-h** en presencia de bases como trietilamina. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo R^2H , las 8-cloro-pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamidas **T6-h** reaccionan con R^2H en presencia de una base, p. ej. etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, *N,N*-diisopropil etilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o similares para obtener los compuestos finales **I-T6**. Como alternativa, **T6-h** se puede convertir con ciertos compuestos de *Grignard* u organometálicos R^2Met-X , p. ej. alquil $C_1-C_4-Met-X$, cicloalquil $C_3-C_6-Met-X$, alquenil $C_2-C_4-Met-X$, cicloalquenil $C_3-C_6-Met-X$, alquiniil $C_2-C_4-Met-X$ o fenil-alquil $C_1-C_4-Met-X$ ($Met=Mg, Zn$; $X=I, Br, Cl$) introduciendo alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquenilo C_3-C_6 , alquiniilo C_2-C_4 o fenil-alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para el grupo R^2 , como se describe en Tetrahedron Letters, 2000, 41(33), 6387-6391 por ejemplo, en los compuestos finales **I-T6**.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - Ejemplos

30 Intermedios (T¹)

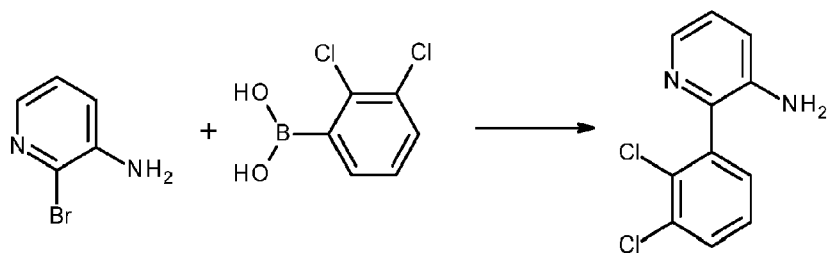
2-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-amina (T1-b-1)



5 2-Bromopiridin-3-amina, 2,00 g (11,6 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 0,50 g (0,6 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina, 0,30 g (1,2 mmol) y fluoruro de potasio, 2,00 g (34,7 mmol) se disolvieron en 80 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para dar 1,40 g (51 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M34): $T_r = 0,77$ min; $m/z = 239$ (M+1)⁺.

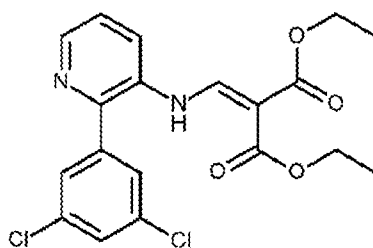
15 2-(2,3-Diclorofenil)piridin-3-amina (T1-b-2)



20 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-b-1 para dar 1,56 g (62 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M34): $T_r = 0,82$ min; $m/z = 239$ (M+1)⁺.

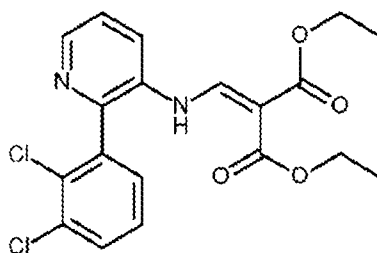
25 ({{2-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-il}amino}metileno)malonato de dietilo (T1-d-1)



30 2-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-amina, 1,40 g (5,6 mmol) y 2-(etoximetileno)-malonato de dietilo, 3,80 g (17,6 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para dar 2,40 g (40 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M20): $T_r = 1,32$ min; $m/z = 409$ (M+1)⁺.

35 ({{2-(2,3-Diclorofenil)piridin-3-il}amino}metileno)malonato de dietilo (T1-d-2)

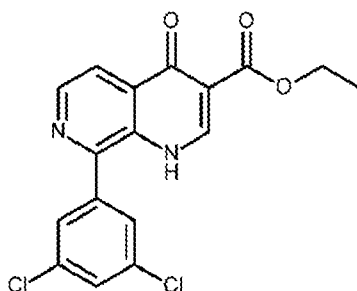


Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-d-1 para dar 2,10 g (70 %) del producto en forma de un aceite amarillo.

5

LC-MS (Método M20): $T_r = 1,19$ min; $m/z = 409$ (M+1)⁺.

8-(3,5-Diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-e-1)



10

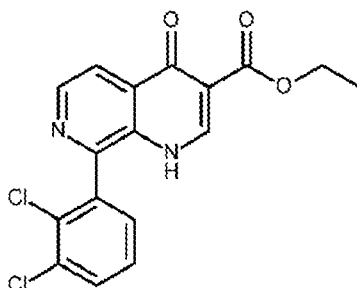
Se disolvieron 2,40 g (5,9 mmol) de ((2-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il)amino)metileno)malonato de dietilo en 50 ml de difenil éter. La mezcla resultante se agitó a 230 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de éter de petróleo y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 460 mg (9 %) del producto en forma de un sólido marrón.

15

LC-MS (Método M17): $T_r = 0,77$ min; $m/z = 363$ (M+1)⁺.

8-(2,3-Diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-e-2)

20

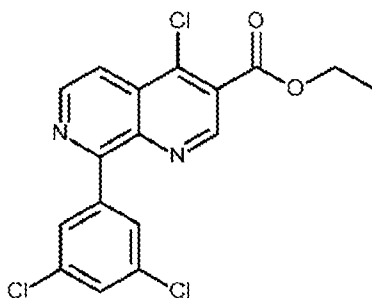


Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-e-1 para dar 460 mg (21 %) del producto en forma de un sólido marrón.

25

LC-MS (Método M20): $T_r = 0,93$ min; $m/z = 363$ (M+1)⁺.

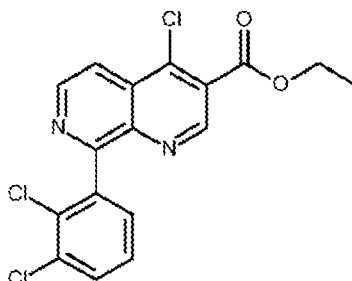
4-Cloro-8-(3,5-Diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-f-1)



5 Se disolvieron 460 mg (1,3 mmol) de 8-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 10 ml de oxicloruro de fósforo. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para dar 460 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite negro.

LC-MS (Método M20): $T_r = 1,55$ min; $m/z = 381$ (M+1)⁺.

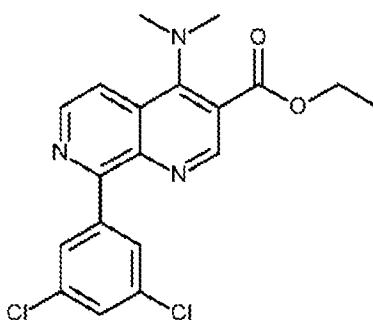
10 **4-Cloro-8-(2,3-Diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-f-2)**



15 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-f-1 para dar 460 mg (55 %) del producto en forma de un aceite negro.

LC-MS (Método M3): $T_r = 1,32$ min; $m/z = 381$ (M+1)⁺.

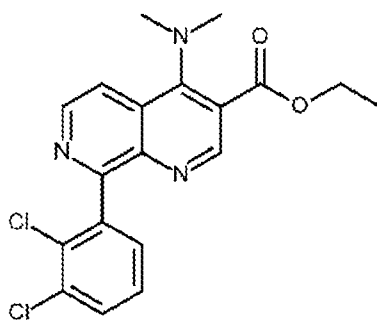
8-(3,5-Diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-g-1)



20 Se disolvieron 230 mg (0,6 mmol) de 4-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 3,0 ml de dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 6,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío para dar 230 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón.

25 LC-MS (Método M21): $T_r = 1,24$ min; $m/z = 390$ (M+1)⁺.

30 **8-(2,3-Diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-g-2)**

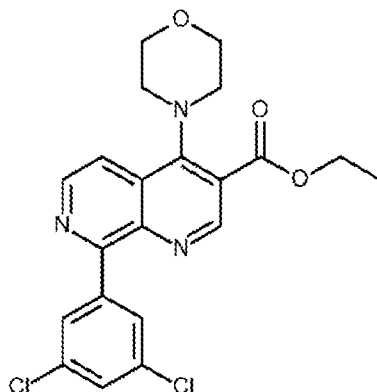


Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-g-1 para dar 210 mg (63 %) del producto en forma de un sólido marrón.

5

LC-MS (Método M3): $T_r = 1,14$ min; $m/z = 390$ (M+1)⁺.

8-(3,5-Diclorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-g-3)



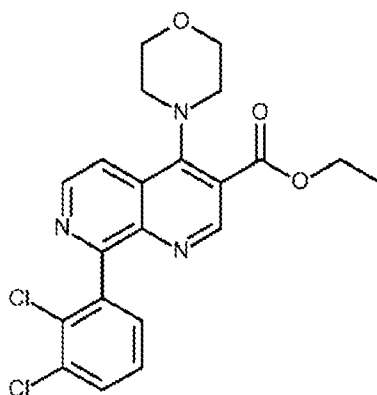
10

Se disolvieron 260 mg (en bruto) de 4-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió morfolina, 310 mg, (5,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro para dar 230 mg (78 %) del producto en forma de un sólido blanco.

15

LC-MS (Método M21): $T_r = 1,23$ min; $m/z = 432$ (M+1)⁺.

20 8-(3,5-Diclorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T1-g-4)

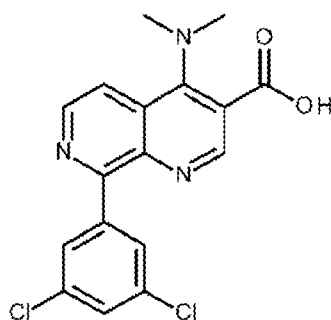


25

Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-g-3 para dar 200 mg (64 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M21): $T_r = 1,19$ min; $m/z = 432$ (M+1)⁺.

8-(3,5-Diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (T1-h-1)

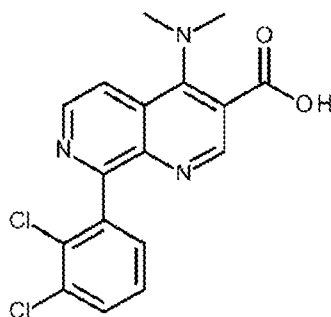


5 Se disolvieron 230 mg (0,6 mmol) de 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 4,0 ml de tetrahidrofurano y 1,0 ml de agua. Se añadieron 140 mg (5,9 mmol) de hidróxido de litio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar

10

LC-MS (Método M21): $T_r = 0,81$ min; $m/z = 362$ (M+1)⁺.

8-(2,3-Diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (T1-h-2)

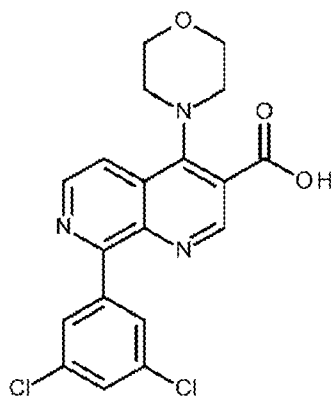


15

Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-h-1 para dar 190 mg (89 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

20 LC-MS (Método M3): $T_r = 0,82$ min; $m/z = 362$ (M+1)⁺.

Ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (T1-h-3)

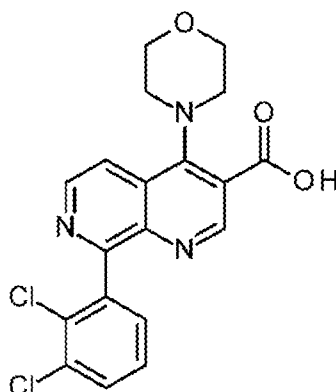


25

Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-h-1 para dar 100 mg (44 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

30 LC-MS (Método M21): $T_r = 1,00$ min; $m/z = 404$ (M+1)⁺.

Ácido 8-(2,3-diclorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxílico (T1-h-4)



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en T1-h-1 para dar 160 mg (73 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

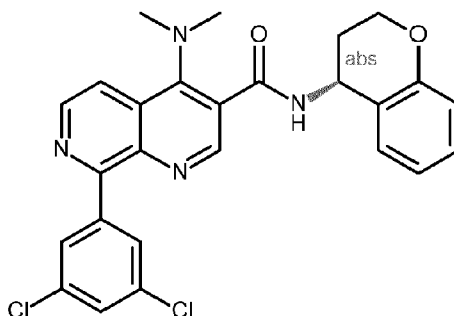
5

LC-MS (Método M3): $T_r = 0,99$ min; $m/z = 404$ ($M+1$)⁺.

Ejemplos (T¹)

10 Ejemplo T1-1

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



15

Ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxílico, 120 mg (0,3 mmol), (S)-croman-4-amina, 60 mg (0,4 mmol), HATU, 189 mg (0,5 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina, 129 mg (1,0 mmol) se disolvieron en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 36 mg (20 %) del producto como un sólido amarillo.

20

LC-MS (Método M30): $T_r = 1,61$ min; $m/z = 493$ ($M+1$)⁺.

25

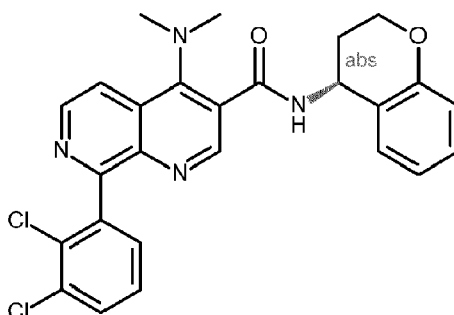
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,05-2,08 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 3,11 (s, 6H), 4,22-4,31 (m, 2H), 5,25 (c, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 3H), 8,65 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,18 (d, 1H).

25

Ejemplo T1-2

30

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



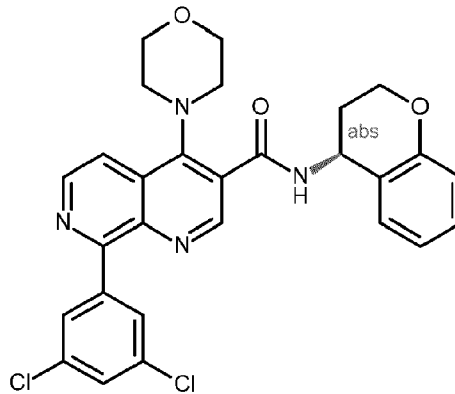
Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T1-1 para dar 74 mg (29 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M36): $T_r = 1,20$ min; $m/z = 493$ (M+1)⁺.

5 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ [ppm] = 2,01-2,07 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 4,17-4,29 (m, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,16 (d, 1H).

10 **Ejemplo T1-3**

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida



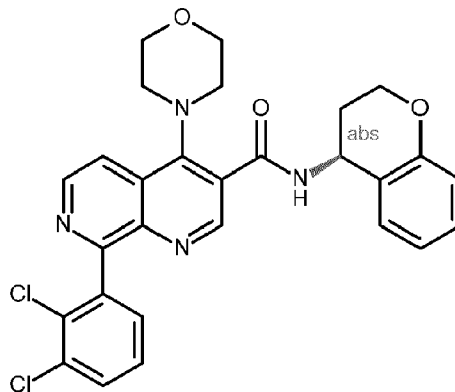
15 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T1-1 para dar 78 mg (57 %) del producto como un sólido de color amarillo claro.

LC-MS (Método M35): $T_r = 1,85$ min; $m/z = 535$ (M+1)⁺.

20 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ [ppm] = 2,07-2,11 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 4H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,27 (c, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,06-8,10 (m, 3H), 8,71 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,28 (d, 1H).

25 **Ejemplo T1-4**

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

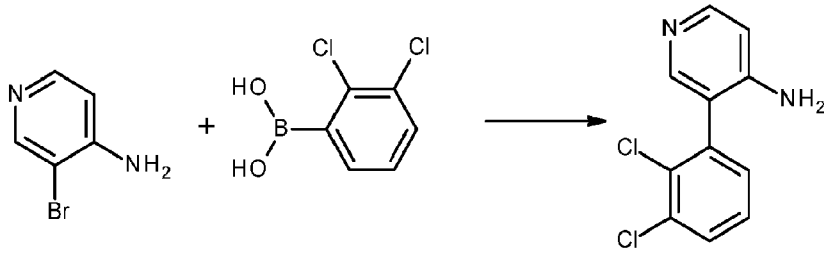


30 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T1-1 para dar 59 mg (29 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M37): $T_r = 1,60$ min; $m/z = 535$ (M+1)⁺.

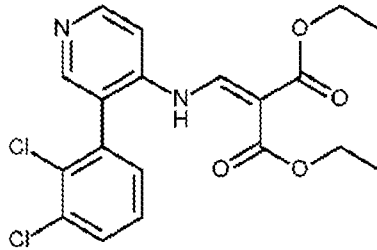
35 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):** δ [ppm] = 2,03-2,08 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 3,32-3,33 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,22-4,48 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,67-8,69 (m, 2H), 9,25 (d, 1H).

40 **Intermedios (T²)**

3-(2,3-Diclorofenil)piridin-4-amina (T2-b-1)

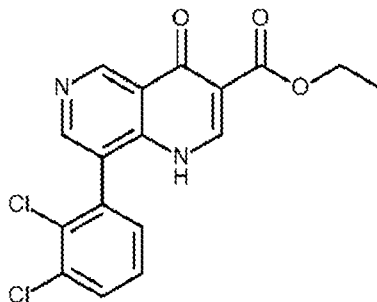
5 3-Bromopiridin-4-amina, 2,00 g (11,6 mmol), ácido 2,3-diclorofenilborónico, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 530 mg (0,6 mmol), tri-*tert*-tetrafluoroborato de butilfosfina, 335 mg (1,2 mmol) y fluoruro de potasio, 2,00 g (34,7 mmol) se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua. La mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para dar 1,90 g (59 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

15 **LC-MS (Método M33):** $T_r = 1,22$ min; $m/z = 239$ (M+1)⁺.

{{[3-(2,3-Diclorofenil)piridin-4-il]amino}metilen}malonato de dietilo (T2-d-1)

20 3-(2,3-Diclorofenil)piridin-4-amina, 1,90 g (8,0 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, 5,70 g (23,8 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para dar 1,10 g (33 %) del producto en forma de un aceite amarillo.

25 **LC-MS (Método M33):** $T_r = 1,52$ min; $m/z = 409$ (M+1)⁺.

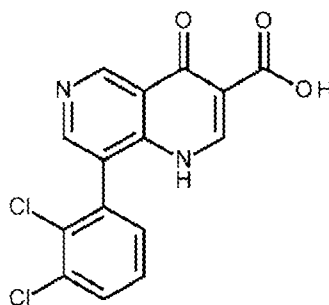
8-(2,3-Diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T2-e-1)

30 Se pusieron 1000 ml de éter difenílico en un matraz de tres bocas, {{[3-(2,3-diclorofenil)piridin-4-il]amino}metilen}malonato de dietilo, 1,00 g (2,4 mmol), disuelto en 100 ml de éter difenílico, se añadió a reflujo. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sistema de reacción se lavó cinco veces con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N. La fase acuosa se liofilizó y luego se purificó con una columna de fase inversa C18 para dar 540 mg (61 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

35 **LC-MS (Método M31):** $T_r = 1,93$ min; $m/z = 363$ (M+1)⁺.

Ácido 8-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (T2-f-1)

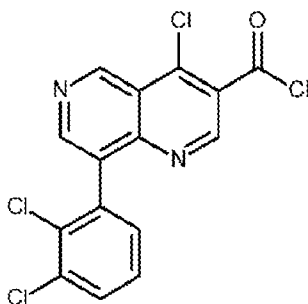
40



Se disolvieron 540 mg (1,5 mmol) de 8-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 16 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua. Se añadieron 625 mg (14,9 mmol) de hidróxido de litio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 300 mg (50 %) del producto en forma de un sólido blanco.

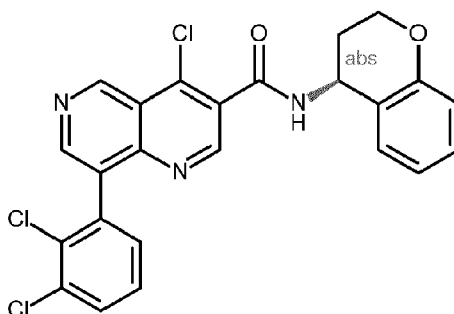
10 **LC-MS (Método M17):** $T_r = 0,80$ min; $m/z = 335$ (M+1)⁺.

Cloruro de 4-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-1,6-naftiridin-3-carbonilo (T2-g-1)



15 Se disolvieron 250 mg (0,8 mmol) de ácido 8-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico en 5 ml de tolueno. Se añadieron 289 mg (2,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadieron 572 mg (3,7 mmol) de oxiclورو de fósforo a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío para dar 250 mg (en bruto) del producto en forma de aceite marrón. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

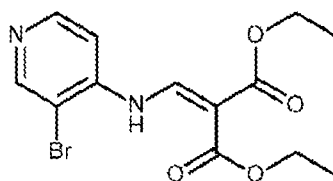
4-Cloro-8-(2,3-diclorofenil)-*N*-[(4*S*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-h-2)



25 Cloruro de 4-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-1,6-naftiridin-3-carbonilo, 250 mg (0,7 mmol) y (*S*)-croman-4-amina, 120 mg (0,8 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 340 mg (3,4 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó al vacío para dar 250 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón.

30 **LC-MS (Método M17):** $T_r = 1,06$; $m/z = 484$ (M+1)⁺.

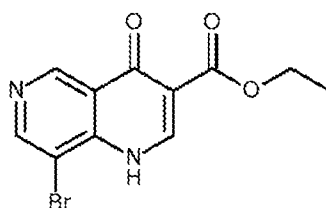
{[(3-Bromopiridin-4-il)amino]metileno}malonato de dietilo (T2-i-1)



5 3-Bromopiridin-4-amina, 2,00 g (11,6 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, 7,49 g (34,7 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:3) para dar 3,50 g (88 %) del producto en forma de un sólido marrón.

LC-MS (Método M20): $T_r = 0,86$ min; $m/z = 343/345$ (M+1)⁺.

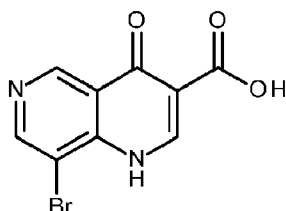
10 **8-Bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T2-j-1)**



15 Se disolvieron 3,00 g (8,7 mmol) de (((3-bromopiridin-4-il)amino)]malonato de dietilo en 50 ml de difenil éter. La mezcla resultante se agitó a 230 °C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, Se añadieron 500 ml de éter de petróleo, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 1,42 g (50 %) del producto en forma de un sólido marrón.

LC-MS (Método M12): $T_r = 0,59$ min; $m/z = 297/299$ (M+1)⁺.

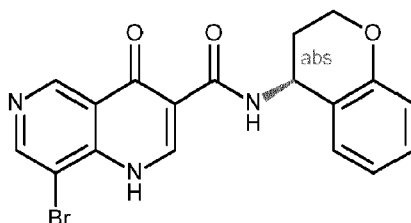
20 **Ácido 8-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (T2-k-1)**



25 Se disolvieron 1,42 g (4,8 mmol) de 8-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 40,0 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua. Se añadieron 1,15 g (47,8 mmol) de hidróxido de litio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 1,10 g (86 %) del producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS (Método M12): $T_r = 0,56$ min; $m/z = 269/271$ (M+1)⁺.

35 **8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-l-1)**

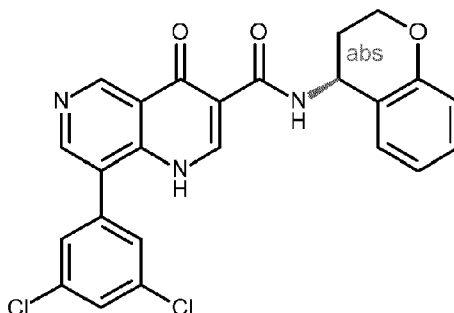


40 Ácido 8-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico, 600 mg (2,2 mmol), (S)-croman-4-amina, 400 mg (2,7 mmol), HATU, 1,27 g (3,3 mmol), *N,N*-diisopropiltilamina, 865 mg (6,7 mmol) se disolvieron en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió

con solución saturada de cloruro de sodio. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 650 mg (73 %) del producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS (Método M20): $T_r = 0,94$ min; $m/z = 400/402$ (M+1)⁺.

5 **8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-m-1)**

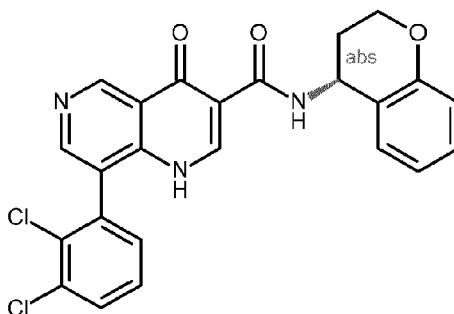


- 10 8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida, 450 mg (1,1 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico, 322 mg (1,7 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 52 mg (0,06 mmol), tri-*tert*-tetrafluoroborato de butilfosfina, 33 mg (0,1 mmol) y fluoruro de potasio, 196 mg (3,4 mmol) se disolvieron en 8 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1) para dar 420 mg (40 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M29): $T_r = 3,21$ min; $m/z = 466$ (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,04-2,09 (m, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 5,24 (c, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,64-8,68 (m, 2H), 9,39 (s, 1H), 10,10 (d, 1H), 11,98-11,99 (m, 1H).

25 **8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-m-2)**

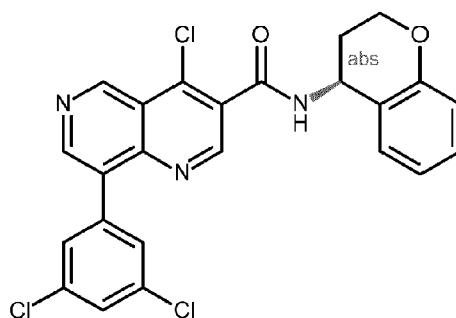


- 30 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito con T2-m-1 para dar 460 mg (70 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M30): $T_r = 1,73$ min; $m/z = 466$ (M+1)⁺.

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,03-2,08 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,28-4,35 (m, 1H), 5,23 (c, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,62-8,66 (m, 2H), 9,43 (s, 1H), 10,06 (d, 1H), 12,02 (a, 1H).

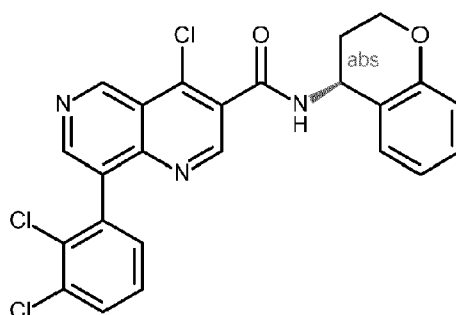
4-Cloro-8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-h-1)



5 8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida, 200 mg (0,4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina, 166 mg (1,29 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 329 mg (2,1 mmol) de oxicloruro de fósforo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar 200 mg (en bruto) del producto en forma de aceite marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **LC-MS (Método M2):** $T_r = 2,71$ min; $m/z = 484$ (M+1)⁺.

4-Cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida (T2-h-2)



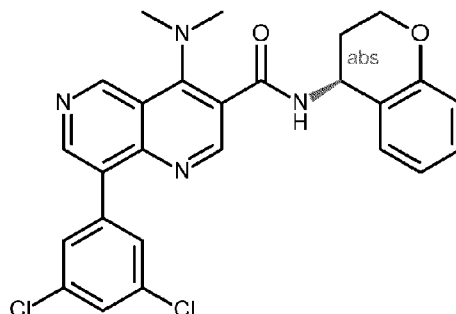
15 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito con T2-h-1 para dar 300 mg (en bruto) del producto en forma de aceite de naranja que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 **LC-MS (Método M20):** $T_r = 1,17$ min; $m/z = 484$ (M+1)⁺.

Ejemplos (T²)

Ejemplo T2-1

25 **8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,6-naftiridin-3-carboxamida**



30 Se disolvieron 100 mg (0,2 mmol) de (4-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadió 1,0 ml de dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 8,8 mg (8,1 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

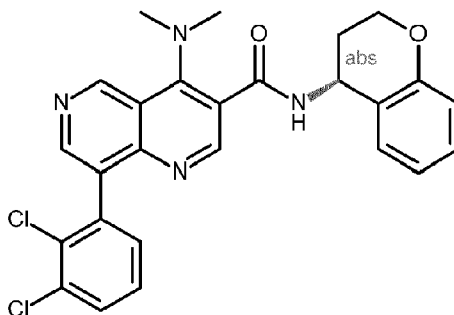
35

LC-MS (Método M29): $T_r = 2,62$ min; $m/z = 493$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,02-2,07 (m, 1H), 2,19-2,22 (m, 1H), 3,20 (s, 6H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 9,13 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo T2-2

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,6-naftiridin-3-carboxamida



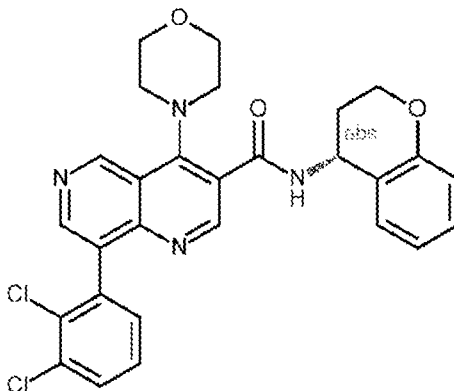
Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T2-1 para dar 19,4 mg (12 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M14): $T_r = 1,30$ min; $m/z = 493$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,02-2,05 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 3,42 (s, 6H), 4,15-4,30 (m, 2H), 5,19 (c, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Ejemplo T2-3

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida



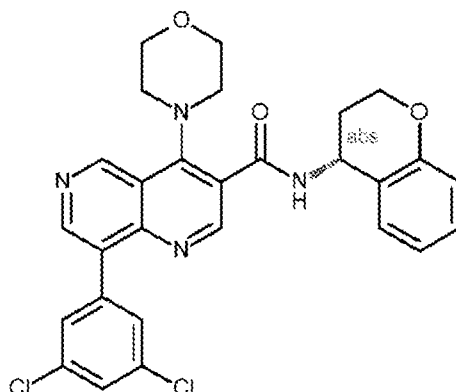
Se disolvieron 250 mg (en bruto) de 4-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 450 mg (5,2 mmol) de morfolina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 86,8 mg (31 %) del producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS (Método M33): $T_r = 3,34$ min; $m/z = 535$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,03-2,07 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 4H), 3,90-3,92 (m, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,23 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo T2-4

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida



- 5 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T2-3 para dar 14,1 mg (12 %) del producto en forma de un sólido blanco.

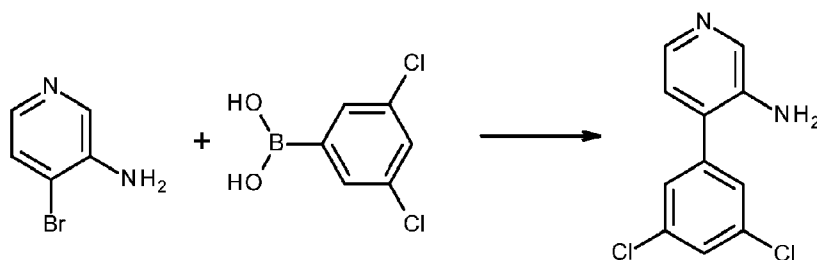
LC-MS (Método M29): $T_r = 1,77$ min; $m/z = 535$ (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,04-2,28 (m, 2H), 3,39-3,40 (m, 4H), 3,89-3,92 (m, 4H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 8,81 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Intermedios (T³)

15

4-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-amina (T3-b-1)

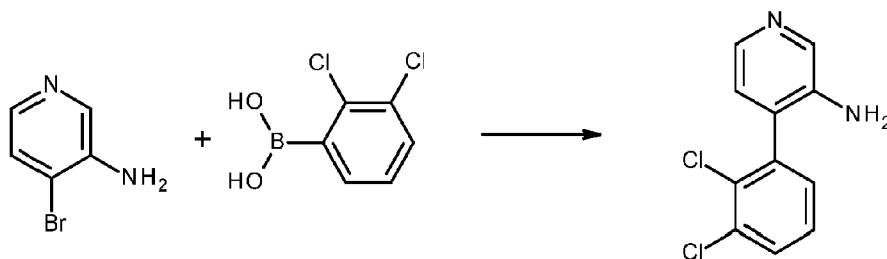


- 20 4-Bromopiridin-3-amina, 2,00 g (11,6 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico, 3,30 g (17,3 mmol), tris(dibencilidena)acetato de paladio, 265 mg (0,3 mmol), tri-*tert*-tetrafluoroborato de butilfosfina, 168 mg (0,6 mmol) y fluoruro de potasio, 2,00 g (34,7 mmol) se disolvieron en 16 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para dar 2,96 g (91 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

25

LC-MS (Método M16): $T_r = 0,74$ min; $m/z = 239$ (M+1)⁺.

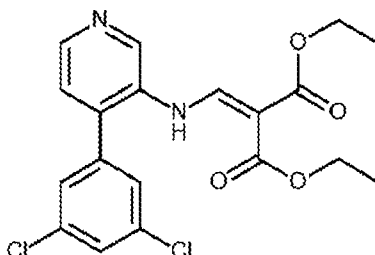
30 4-(2,3-Diclorofenil)piridin-3-amina (T3-b-2)



- 35 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-b-1 para dar 2,36 g (79 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M3): $T_r = 0,68$ min; $m/z = 239$ (M+1)⁺.

{{[4-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-il]amino}metilen}malonato de dietilo (T3-d-1)



5

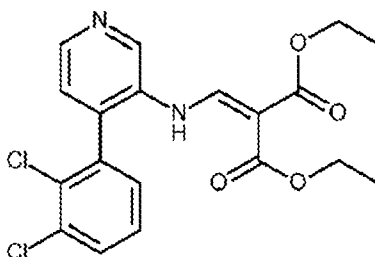
4-(3,5-Diclorofenil)piridin-3-amina, 2,96 g (12,4 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, 8,02 g (37,1 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para dar 3,90 g (63 %) del producto en forma de un sólido blanco.

10

LC-MS (Método M16): $T_r = 1,30$ min; $m/z = 409$ (M+1)⁺.

{{[4-(2,3-Diclorofenil)piridin-3-il]amino}metilen}malonato de dietilo (T3-d-2)

15

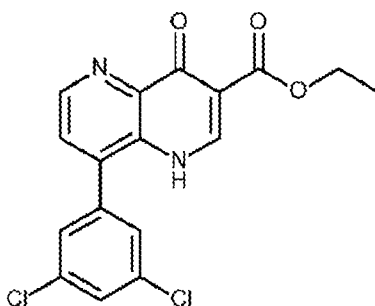


Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-d-1 para dar 3,0 g (67 %) del producto en forma de un sólido blanco.

20

LC-MS (Método M3): $T_r = 1,24$ min; $m/z = 409$ (M+1)⁺.

8-(3,5-Diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T3-e-1)



25

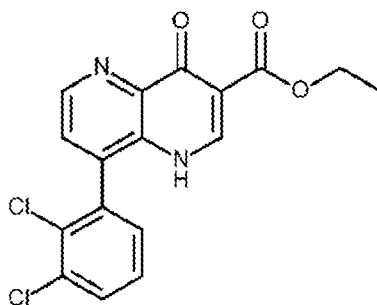
Se pusieron 100 ml de éter difenílico en un matraz de tres bocas, {{[4-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il]amino}metilen}malonato de dietildietilo, 3,90 g (9,5 mmol), disuelto en 50 ml de éter difenílico, se añadió a reflujo. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó cinco veces con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N. La fase acuosa se liofilizó y luego se purificó con cromatografía en columna de fase inversa C18 (acetronitrilo/agua = 2:3) para dar 300 mg (9 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

30

LC-MS (Método M17): $T_r = 0,83$ min; $m/z = 363$ (M+1)⁺.

35

8-(2,3-Diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (T3-e-2)

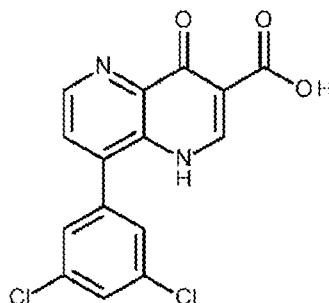


Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-e-1 para dar 300 mg (11 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

5

LC-MS (Método M5): $T_r = 0,98$ min; $m/z = 363$ (M+1)⁺.

Ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico (T3-f-1)



10

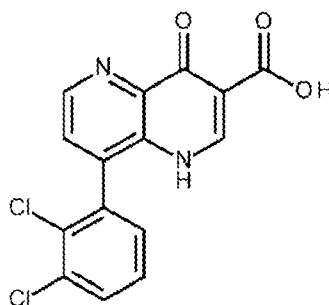
Se disolvieron 270 mg (0,7 mmol) de 8-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en 8,0 ml de tetrahidrofurano y 2,0 ml de agua. Se añadieron 312 mg (7,4 mmol) de hidróxido de litio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 180 mg (73 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

15

LC-MS (Método M25): $T_r = 0,89$ min; $m/z = 335$ (M+1)⁺.

20

Ácido 8-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico (T3-f-2)



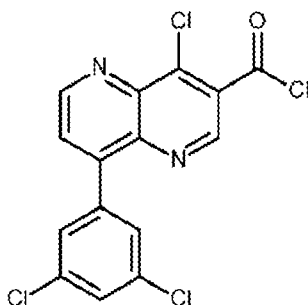
25

Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo 1 (etapa 4) para dar 200 mg (69 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M4): $T_r = 0,81$ min; $m/z = 335$ (M+1)⁺.

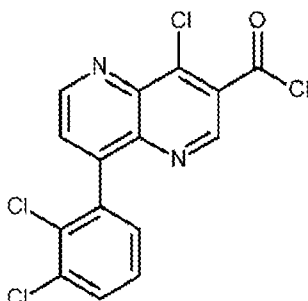
30

Cloruro de 4-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-1,5-naftiridin-3-carbonilo (T3-g-1)



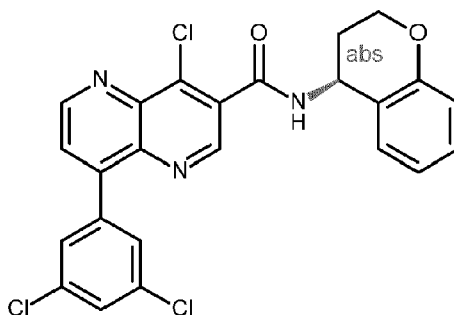
5 Se disolvieron 160 mg (0,5 mmol) de ácido 8-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxílico en 5 ml de tolueno. Se añadieron 185 mg (1,4 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadieron 366 mg (2,4 mmol) de oxicloruro de fósforo a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar 160 mg (en bruto) del producto en forma de aceite marrón. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10 **Cloruro de 4-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-1,5-naftiridin-3-carbonilo (T3-g-2)**



15 Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-g-1 para dar 200 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

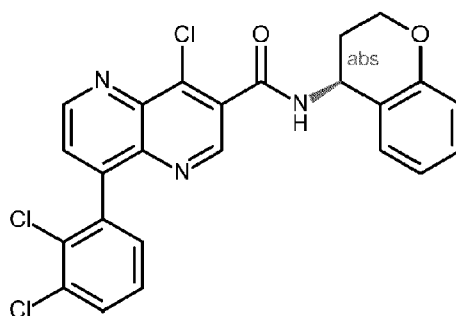
4-Cloro-8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,5-naftiridin-3-carboxamida (T3-h-1)



20 Cloruro de 4-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-1,5-naftiridin-3-carbonilo, 160 mg (0,4 mmol) y (S)-croman-4-amina, 77 mg (0,5 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 218 mg (2,2 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar 160 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón.

25 **LC-MS (Método M17):** $T_r = 1,29$ min; $m/z = 484$ (M+1)⁺.

4-Cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,5-naftiridin-3-carboxamida (T3-h-2)



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-h-1 para dar 200 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón.

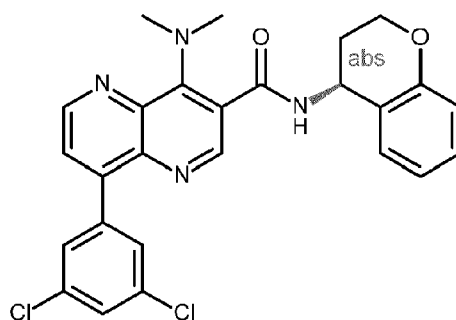
5

LC-MS (Método M27): $T_r = 1,29$ min; $m/z = 484$ (M+1)⁺.

Ejemplos (T³)

10 Ejemplo T3-1

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida



15

Se disolvieron 80 mg (en bruto) de 4-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,5-naftiridin-3-carboxamida (T3-h-2) en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añadieron 1,7 ml de dimetilamina (1 M en tetrahidrofurano, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 12 mg (14,5 %) del producto como un sólido amarillo.

20

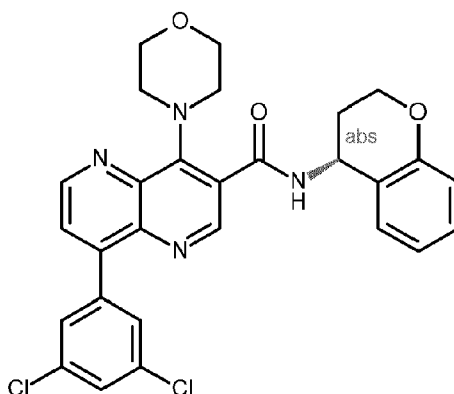
LC-MS (Método M26): $T_r = 1,99$ min; $m/z = 493$ (M+1)⁺.

25 **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆):** δ [ppm] = 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,23 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73-7,77 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,09 (d, 1H).

Ejemplo T3-2

30

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-1 para dar 8,4 mg (9 %) del producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

5

LC-MS (Método M24): $T_r = 1,46$ min; $m/z = 535$ (M+1)⁺.

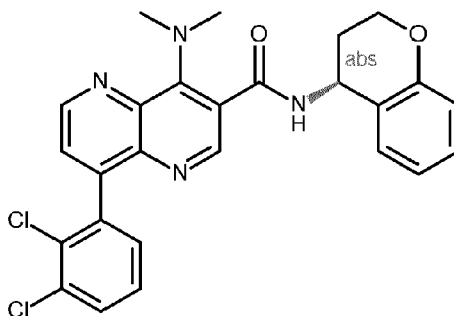
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,05-2,21 (m, 2H), 3,63-3,65 (m, 4H), 3,82-3,84 (m, 4H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,25 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

10

Ejemplo T3-3

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida

15



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-1 para dar 20,0 mg (20 %) del producto como un sólido de color amarillo claro.

20

LC-MS (Método M28): $T_r = 1,23$ min; $m/z = 493$ (M+1)⁺.

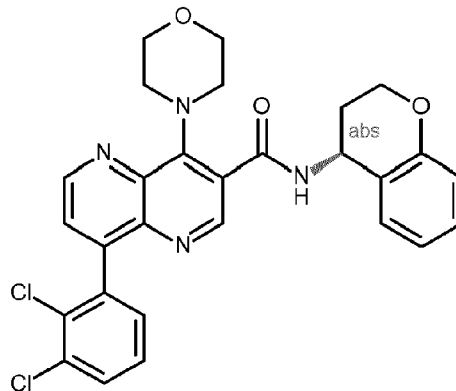
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,99-2,05 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,23-4,27 (m, 2H), 5,23 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

25

Ejemplo T3-4

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida

30



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T3-1 para dar 17,8 mg (16 %) del producto en forma de un sólido de color amarillo claro.

5

LC-MS (Método M28): $T_r = 1,52$ min; $m/z = 535$ ($M+1$)⁺.

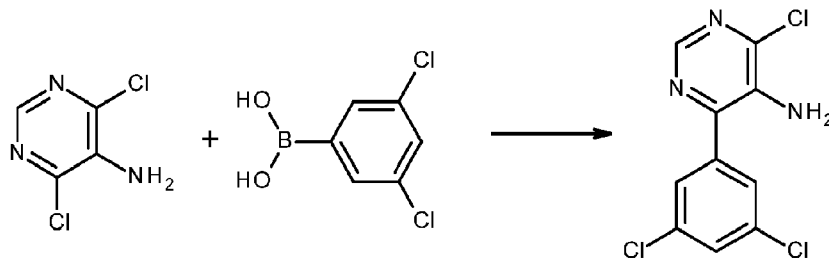
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,06-2,07 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 4H), 3,82-3,83 (m, 4H), 4,23-4,28 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,15 (d, 1H).

10

Intermedios (T⁴)

4-Cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-5-amina (T4-b-1)

15



A una solución agitada de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (12,5 g, 76,2 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (11,28 g, 59 mmol) en dioxano (275 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio (120 ml, 250 mmol) y (2,75 g, 2,38 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla se lavó purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporar los disolventes, el material restante se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se redujo nuevamente al vacío. El sólido restante se trituró en diclorometano, se filtró y se lavó con éter de petróleo y se secó al aire para dar 4,26 g del compuesto del título en forma de un sólido. Se pueden obtener cantidades adicionales a partir de las aguas madres después de la evaporación de los disolventes y la cromatografía ultrarrápida para proporcionar otros 1,46 g del compuesto del título.

20

25

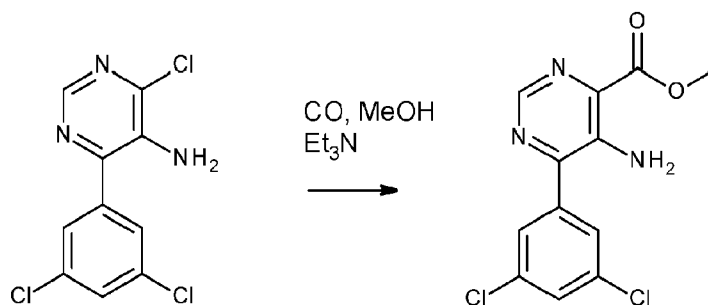
Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):

$\delta = 8,6084(0,4); 8,3369(10,5); 7,7350(0,8); 7,7303(0,9); 7,6528(13,7); 7,6481(16,0); 7,5954(4,8); 7,5907(7,6); 7,5861(4,0); 5,4476(1,2); 4,8312(2,8); 3,6002(0,6); 2,1641(110,8); 2,1139(0,4); 2,1077(0,4); 1,9644(1,8); 1,9581(3,5); 1,9526(22,8); 1,9464(42,4); 1,9403(58,5); 1,9341(40,9); 1,9280(21,2); 1,7687(0,3); 0,1460(0,7); 0,0078(7,0); -0,0003(143,1); -0,1497(0,7)$

30

5-Amino-6-(3,5-diclorofenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (T4-c-1)

35

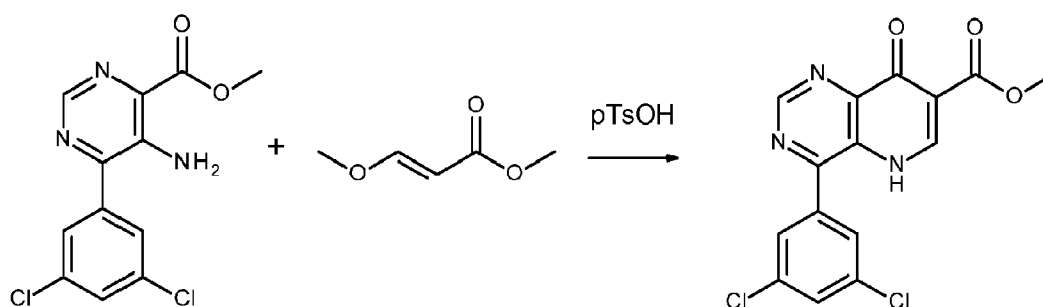


Se cargó un autoclave con 4-cloro-6-(3,5-diclorofenil)pirimidin-5-amina (5,72 g, 20,8 mmol), metanol (280 ml) y trietilamina (4,46 g, 44 mmol). Luego se purgó con argón, seguido de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,53 g, 2,09 mmol). La atmósfera del autoclave se purgó dos veces con 10 bar de monóxido de carbono y se agitó bajo una presión de 5 bar de monóxido de carbono a 50 °C durante 18 horas. Se dejó enfriar el autoclave hasta temperatura ambiente, se liberó la presión y la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El material restante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice, 12 g, gradiente de acetato de etilo en ciclohexano - 5 %-95 % v/v). Se obtuvieron 3,93 g del compuesto del título.

Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):

δ= 8,5682(4,4); 7,6344(3,7); 7,6298(7,1); 7,6207(2,7); 7,6167(2,2); 7,6114(0,9); 6,1151(0,9); 3,9277(16,0); 2,4658(0,4); 2,1813(92,7); 1,9718(0,4); 1,9647(1,1); 1,9585(2,2); 1,9528(15,0); 1,9467(27,8); 1,9405(38,4); 1,9343(26,2); 1,9281(13,4); 0,1461(0,5); 0,0079(5,1); -0,0002(102,0); -0,0086(4,1); -0,1496(0,5)

4-(3,5-Diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (T4-e-1)

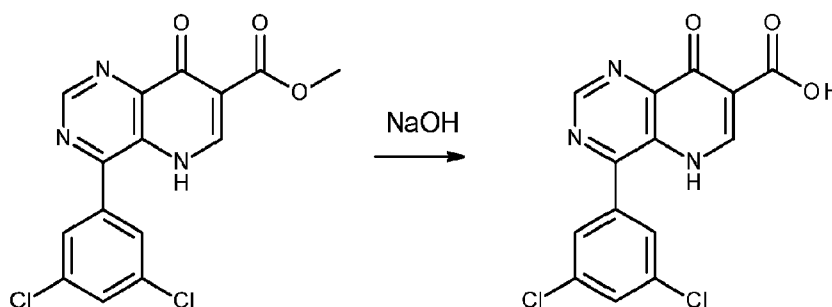


Se preparó una mezcla de 5-amino-6-(3,5-diclorofenil)pirimidina-4-carboxilato de metilo (1 g, 3,29 mmol) y ácido p-toluensulfónico hidratado (81,3 mg, 0,42 mmol) en xileno (80 ml) y se dejaron destilar 40 ml de xileno en una atmósfera de argón. Se añadió (2E)-3-metoxiacrilato de metilo (572 mg, 4,9 mmol) y se dejaron destilar 20 ml más de disolvente. La mezcla restante se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron xileno (40 ml) y (2E)-3-metoxiacrilato de metilo (572 mg, 4,9 mmol) y se eliminaron por destilación 40 ml de disolventes en 1 hora. La adición de xileno y (2E)-3-metoxiacrilato de metilo, seguida de la destilación del disolvente se repitió una vez más. A continuación, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y se trató con *t*-butilato de potasio 1 M (5 ml, 5 mmol en tetrahidrofurano) y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido acético glacial y se evaporó al vacío. El sólido restante se trituró en ácido acético glacial y se separó por filtración. El sólido se lavó con ácido acético, seguido de agua y se secó en un desecador sobre ácido sulfúrico para dar 528 mg del compuesto del título.

Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):

δ= 12,1844(0,4); 12,1612(0,4); 12,1560(0,4); 12,1378(0,4); 12,1283(0,4); 12,1003(0,4); 12,0909(0,5); 12,06 11(0,4); 12,0376(0,4); 12,0210(0,3); 9,2667(4,6); 8,5652(4,0); 8,4972(0,4); 8,0140(8,5); 7,8870(5,1); 4,0136(0,4); 3,9796(0,4); 3,7912(16,0); 3,7025(0,7); 3,6821(0,6); 3,6748(0,5); 3,6349(0,5); 3,6071(0,6); 3,5829(0,5); 3,5598(0,6); 3,5418(0,6); 3,5368(0,6); 3,4934(0,8); 3,3240(10,1); 3,2140(1,3); 3,1102(0,5); 3,0507(0,4); 3,04 24(0,4); 2,9703(0,4); 2,9348(0,4); 2,8559(0,6); 2,8507(0,5); 2,8363(0,6); 2,8280(0,6); 2,7080(1,4); 2,6730(2, 6); 2,6688(2,7); 2,5022(168,9); 2,3323(2,3); 2,2539(1,7); 2,1681(0,4); 2,1523(0,4); 1,9857(0,4); 0,1400(0,5); 0,1290(0,5); 0,1005(0,7); -0,0004(30,3)

Ácido 4-(3,5-diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (T4-f-1)

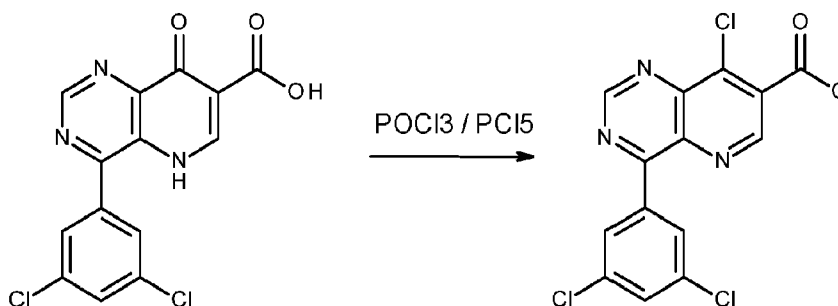


4-(3,5-Diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,71 mmol) e hidróxido de sodio (102 mg, 2,55 mmol) en agua (15 ml) se calentaron a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la suspensión se filtró mediante succión. El residuo del filtro se lavó con una pequeña cantidad de agua. Los filtrados combinados se acidificaron con ácido acético y el producto precipitó tras la adición de algo de acetato de etilo. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y agua y se secaron en un desecador sobre ácido sulfúrico para dar 125 mg del compuesto del título.

10 Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):

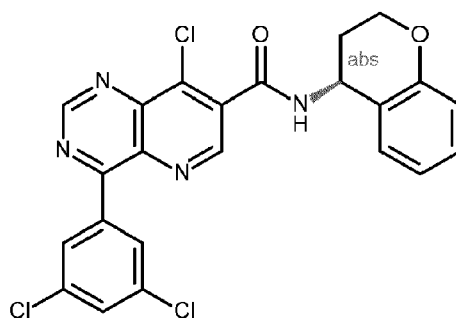
δ= 9,4552(0,8); 9,4143(9,9); 8,7817(0,5); 8,7307(9,6); 8,3910(0,5); 8,3158(0,4); 8,0823(0,4); 7,9650(16,0); 7,9448(12,1); 7,8925(0,4); 7,8871(0,3); 4,7406(0,3); 4,6683(0,4); 4,6475(0,4); 4,6429(0,3); 4,6323(0,4); 4,6242(0,4); 4,6074(0,3); 4,5946(0,4); 4,5679(0,4); 4,5355(0,4); 4,5192(0,4); 4,5058(0,4); 4,5040(0,4); 4,4750(0,4); 4,4600(0,5); 4,4393(0,4); 4,4208(0,4); 4,3917(0,6); 4,3818(0,6); 4,3478(0,6); 4,3289(0,6); 4,3186(0,6); 4,3055(0,5); 4,2824(0,6); 4,2673(0,6); 4,2346(0,7); 4,2035(0,8); 4,2006(0,7); 4,1870(0,7); 4,1702(0,7); 4,1397(0,8); 4,1162(0,8); 4,1023(0,9); 4,0929(0,9); 4,0826(0,9); 4,0736(0,9); 4,0642(1,0); 4,0495(1,0); 4,0426(1,0); 3,9996(1,1); 3,9954(1,1); 3,9814(1,2); 3,9695(1,2); 3,9196(1,4); 3,9107(1,5); 3,8791(1,6); 3,8665(1,7); 3,8264(2,0); 3,8158(2,0); 3,8050(2,2); 3,7605(2,6); 3,5606(5,6); 3,5545(5,7); 3,5344(5,9); 3,5057(5,9); 3,4894(5,8); 3,3851(4,3); 3,3242(3,2); 3,2824(2,7); 3,2439(2,3); 3,2274(2,1); 3,2134(2,0); 3,2077(1,9); 3,1987(1,9); 3,1939(1,8); 3,1667(1,7); 3,1225(1,4); 3,1196(1,4); 3,1115(1,5); 3,0976(1,4); 2,9984(1,2); 2,9819(1,2); 2,9617(1,1); 2,9556(1,1); 2,9335(1,2); 2,9178(1,1); 2,9005(1,2); 2,8700(1,2); 2,8653(1,2); 2,8599(1,2); 2,8424(1,3); 2,8019(1,3); 2,7898(1,3); 2,7362(1,7); 2,6709(6,0); 2,6432(3,4); 2,5015(616,2); 2,3276(4,2); 2,2651(0,5); 2,2588(0,5); 2,2501(0,4); 2,2079(0,3); 1,9082(2,2); 1,3579(0,3); 1,3411(0,3); 1,3264(0,3); 1,3037(0,4); 1,2823(0,5); 1,2747(0,6); 1,2353(3,2); 1,2025(0,7); 1,1808(0,4); 1,1737(0,4); 1,1509(0,3); 1,1232(0,4); 1,1116(0,4); 1,0978(0,4); 1,0773(0,4); 0,9278(0,3); 0,8832(0,4); 0,8491(0,6); 0,8357(0,6); 0,8260(0,5); -0,0004(8,0)

Cloruro de 8-cloro-4-(3,5-diclorofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbonilo (T4-g-1)



Se utilizó una mezcla agitada de ácido 4-(3,5-diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxílico (105 mg, 0,312 mmol) y oxiclóruo de fósforo (291 μl, 3,12 mmol) se calentó a reflujo durante 1 hora y posteriormente se añadió pentacloruro de fósforo (260 mg, 1,25 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 2,5 horas más, luego se redujo al vacío. Se añadió tolueno (1 ml) y la mezcla se redujo nuevamente al vacío para dar 116 mg del compuesto del título. Este material se usó tal cual en la etapa posterior.

8-Cloro-4-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (T4-h-1)

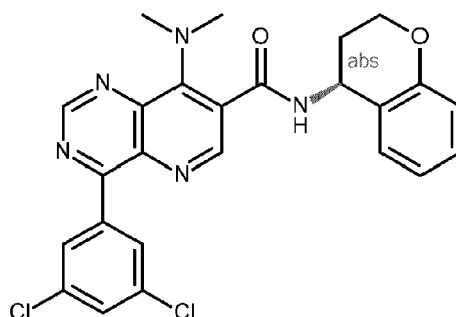


Se enfrió una solución de cloruro de 8-cloro-4-(3,5-diclorofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carbonilo (116 mg, 0,31 mmol) en cloroformo (10 ml) a -5°C . Después, se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de (S)-croman-4-amina (58 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (87 μl , 0,62 mmol) en cloroformo (2 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos más a -5°C , luego se diluyó con un volumen adicional de cloroformo. La capa orgánica se lavó con fosfato monosódico acuoso al 5 % seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se redujo al vacío para dar 120 mg del compuesto del título. Este material se usó tal cual en la etapa posterior.

10 Ejemplos (T⁴)

Ejemplo T4-1

4-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(dimetilamino)-pirido[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida



A una solución agitada de 8-cloro-4-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida (71 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió trimetilamina (61 μl , 0,437 mmol) a 0°C y gota a gota una solución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (219 μl , 0,437 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con fosfato monosódico acuoso al 5 % seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice, 15 g, gradiente de acetato de etilo en ciclohexano - 10 %-30 % v/v) y se obtuvieron 60,9 mg del compuesto del título.

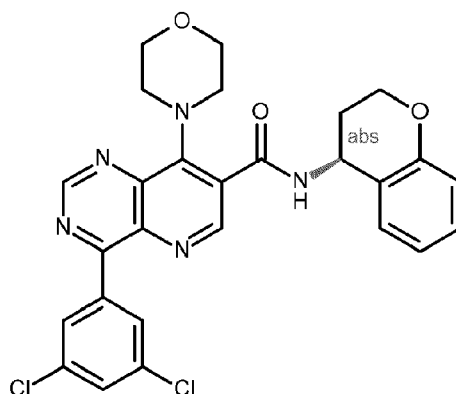
LC-MS (Método L1): $T_r = 1,58$ min; $m/z = 494$ (M+1)⁺.

Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN):

$\delta = 9,2386(2,6)$; $8,6644(2,4)$; $8,2811(2,6)$; $8,2763(2,6)$; $7,6454(0,9)$; $7,6405(1,6)$; $7,6356(0,9)$; $7,3788(0,6)$; $7,3622(0,6)$; $7,2063(0,3)$; $7,1852(0,6)$; $7,1679(0,4)$; $6,9507(0,5)$; $6,9323(0,8)$; $6,9162(0,4)$; $6,8303(0,8)$; $6,8088(0,7)$; $5,4466(0,7)$; $5,3040(0,4)$; $5,2867(0,4)$; $4,3127(0,4)$; $4,3039(0,4)$; $4,2962(0,4)$; $4,2875(0,3)$; $4,2545(0,4)$; $4,2473(0,5)$; $4,2315(0,4)$; $4,2244(0,6)$; $3,7967(0,6)$; $3,3678(16,0)$; $2,4629(0,4)$; $2,2848(0,4)$; $2,2747(0,4)$; $2,2624(0,5)$; $2,2480(0,4)$; $2,1473(61,9)$; $2,1131(1,2)$; $2,1069(1,2)$; $2,1007(0,9)$; $2,0950(0,5)$; $1,9637(3,8)$; $1,9576(6,6)$; $1,9518(52,1)$; $1,9456(97,7)$; $1,9395(135,7)$; $1,9333(92,8)$; $1,9271(47,4)$; $1,7740(0,5)$; $1,7679(0,7)$; $1,7617(0,5)$; $1,2702(2,0)$; $0,1460(1,7)$; $0,0902(1,5)$; $0,0847(1,2)$; $0,0780(1,0)$; $0,0521(0,9)$; $0,0079(16,0)$; $-0,0002(388,0)$; $-0,0086(15,9)$; $-0,1495(1,7)$

Ejemplo T4-2

4-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(morfolin-4-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga a la descrita para T4-1.

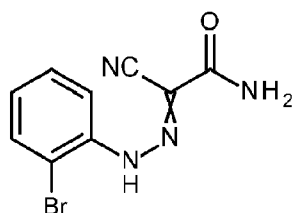
5 **LC-MS (Método L2):** $T_r = 1,64$ min; $m/z = 536$ ($M+1$)⁺.

Lista de picos de RMN, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):

10 $\delta = 16,8598(0,4); 9,3671(14,9); 9,2292(4,0); 9,2090(3,8); 8,7746(14,1); 8,3142(1,3); 8,2962(15,9); 8,2916(16,0); 7,8651(4,7); 7,8603(8,3); 7,3908(3,6); 7,3726(4, 1); 7,2010(2,0); 7,1818(3,9); 7,1633(2,4); 6,9600(2,7); 6, 9408(4,7); 6,9223(2,3); 6,8172(5,0); 6,7967(4,9); 5,2719(1,0); 5,2591(2,5); 5,2410(2,4); 5,2271(1,0); 4,3086(1,1); 4,2950(2,2); 4,2792(2,8); 4,2719(3,3); 4,2429(2,5); 4,2214(1,1); 3,9161(0,5); 3,8573(7,8); 3,8499(11,8); 3,8379(9,5); 3,8081(0,5); 3,7043(0,5); 3,6730(9,4); 3,6628(11,1); 3,3795(0,5); 3,3473(1,7); 3,3188(397,9); 2,6705(4,1); 2,6143(0,5); 2,5939(0,5); 2,5055(532,4); 2,5015(671,9); 2,4976(498,7); 2,3281(4,0); 2,3052(0,5); 2,2558(1,0); 2,2437(1,3); 2,2331(1,5); 2,2225(1,6); 2,2096(1,7); 2,1960(1,4); 2,1173(1,0); 2,1093(1,3); 2,101 2(1,7); 2,0945(1,9); 2,0809(1,6); 2,0661(1,3); 15 2,0591(1,4); 1,9882(0,8); 1,3981(2,0); 1,2348(6,6); 1,1749(0,5); 1,1067(0,5); 0,8539(0,8); 0,8302(0,5); 0,1461(1,6); 0,0377(0,5); -0,0002(324,9); -0,1497(1,6); -0,7272(0,5)$

Intermedios (T⁵)

20 **Cianuro de 2-amino-N'-(2-bromofenil)-2-oxoacetohidrazonoilo (T5-b-1)**

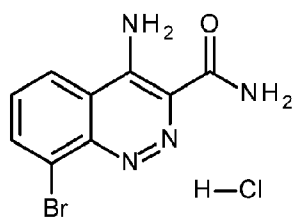


25 A una solución agitada de 2-bromoanilina (10,0 g, 58 mmol) en ácido acético (30 ml) se le añadieron agua (18 ml) y ácido clorhídrico (18,2 g, 174 mmol, 15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (4,4 g, 64 mmol) en agua (18 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no excediera los 0 °C. La solución naranja resultante se agitó a temperaturas entre -5 °C y -10 °C durante 30 min. A -10 °C, esta solución se añadió durante un periodo de 10 minutos a una solución agitada de 2-cianoacetamida (6,1 g, 73 mmol) y acetato de sodio (7,6 g, 93 mmol) en una mezcla de etanol (135 ml) y agua (360 ml). La suspensión amarilla resultante se agitó durante 18 horas a 0 °C mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua helada (1000 ml) y se secó al vacío. Se obtuvieron 15,1 g (60 mmol, 98 % del teórico) del compuesto del título (mezcla cis/trans).

35 **LC-MS (Método L3):** $T_r = 1,84$ min; $m/z = 267/269$ ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,09 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H).

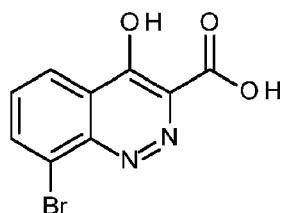
40 **Clorhidrato de 4-amino-8-bromocinnolina-3-carboxamida (T5-c-1)**



Una suspensión de cianuro de 2-amino-*N'*-(2-bromofenil)-2-oxoacetohidrazonoilo (5,00 g, 18,72 mmol) en clorobenceno (37 ml) se añadió con agitación a cloruro de aluminio (11,23 g, 84,00 mmol). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico (2 M; 50 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h y posteriormente se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío. La trituración en acetato de etilo proporcionó 4,97 g (16,37 mmol, 87 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L3): $T_r = 1,10$ min, $m/z = 267/269$ (M+H)⁺ [amina libre].

Ácido 8-bromo-4-hidroxicinnolina-3-carboxílico (T5-d-1)

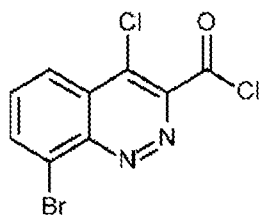


Una mezcla de clorhidrato de 4-amino-8-bromocinnolina-3-carboxamida (1,00 g, 3,29 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (15 g, 66 mmol; 25 %) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en ácido clorhídrico (1 M, 350 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar 0,71 g (2,64 mmol, 80 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L3): $T_r = 1,60$ min; $m/z = 269/271$ (M+H)⁺.

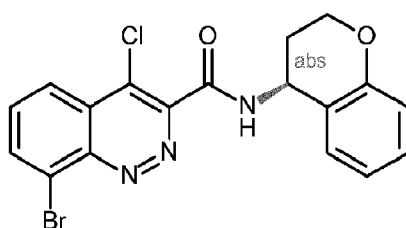
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,16 (s, 2H), 8,33-8,18 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Cloruro de 8-bromo-4-clorocinnolina-3-carbonilo (T5-e-1)



En una atmósfera de nitrógeno, se agitó una suspensión de ácido 8-bromo-4-hidroxicinnolin-3-carboxílico (0,61 g, 2,27 mmol) en oxicloruro de fósforo (3,48 g, 22,67 mmol, 2,11 ml) a 110 °C durante 2 horas. La solución verde resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se manipuló bajo una atmósfera de argón. El material se coevaporó con diclorometano seco para proporcionar el compuesto del título en bruto. El material se mantuvo bajo atmósfera de argón y se usó tal cual en la etapa posterior.

(8-Bromo-4-cloro-*N*-[(4*S*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-*il*]cinnolin-3-carboxamida (T5-f-1)

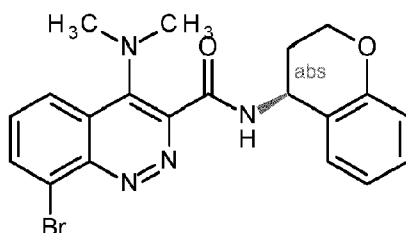


Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada de cloruro de 8-bromo-4-clorocinnolina-3-carbonilo bruto (2,27 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron trietilamina (688 mg, 6,80 mmol, 0,95 ml) y clorhidrato de (S)-croman-4-amina (463 mg, 2,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 922 mg (2,20 mmol, 97 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L3): $T_r = 2,07$ min; $m/z = 418/420$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,95 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40-4,19 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H).

8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida (T5-g-1)

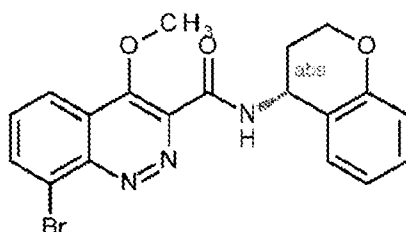


A una solución agitada de (8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]cinnolin-3-carboxamida (400 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron trietilamina (193 mg, 1,91 mmol, 0,27 ml) y una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M; 1,05 mmol, 0,53 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante 72 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 340 mg (0,80 mmol, 83 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L3): $T_r = 1,70$ min; $m/z = 427/429$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27-8,18 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,94 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H).

8-Bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolina-3-carboxamida (T5-g-2)



A una solución agitada de (8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]cinnolin-3-carboxamida (400 mg, 0,96 mmol) en una mezcla de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió *terc*-butóxido de sodio (96 mg, 1,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante la noche. Con agitación, la mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al aire. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 260 mg (0,63 mmol, 66 % del teórico) del compuesto del título.

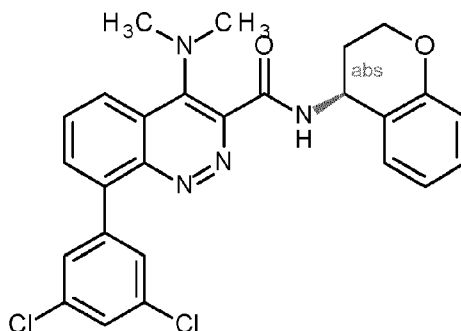
LC-MS (Método L3): $T_r = 2,03$ min; $m/z = 414/416$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39-8,25 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,44-5,33 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H).

Ejemplos (T⁵)

Ejemplo T5-1

8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida



5

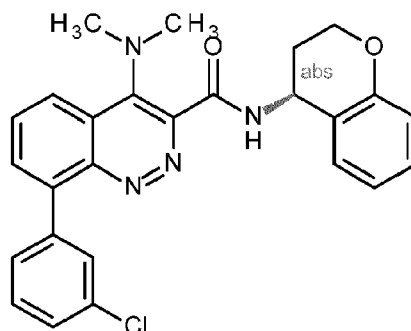
Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), ácido (3,5-diclorofenil)borónico (32 mg, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (32 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 68 mg (0,14 mmol, 91 % del teórico) del compuesto del título.

15 **LC-MS (Método L4):** $T_r = 3,51$ min; $m/z = 493/495$ (M+1)⁺.

20 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 9,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 7,1 Hz, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 6,6; 6,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H).

Ejemplo T5-2

8-(3-Clorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida



25

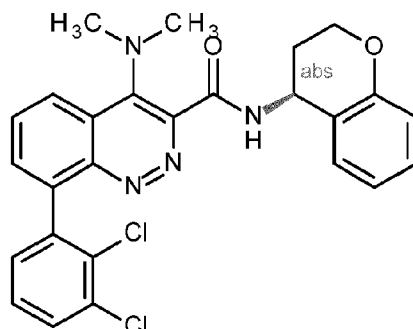
30 Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), ácido (3-clorofenil)borónico (26 mg, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (32 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 51 mg (0,11 mmol, 73 % del teórico) del compuesto del título.

35

LC-MS LC-MS (Método L4): $T_r = 3,10$ min; $m/z = 459/461$ (M+1)⁺.

40 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 9,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,92-7,79 (m, 2H), 7,73 (c, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H).

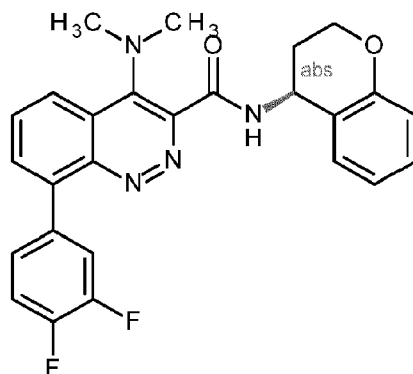
Ejemplo T5-3

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida

- 5 Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), ácido (2,3-diclorofenil)borónico (32 mg, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (32 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 60 mg (0,12 mmol, 80 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 3,17$ min; $m/z = 493/495$ ($M+1$)⁺.

- 15 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 9,19 (dd, $J = 12,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 7,0$ Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H).

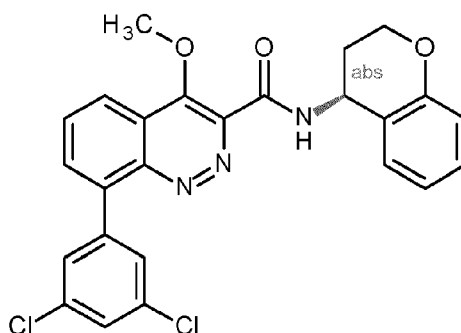
20 Ejemplo T5-4**8-(3,4-Difluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida**

- 25 Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(dimetilamino)cinnolin-3-carboxamida (65 mg, 0,15 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (26 mg, 0,17 mmol) y carbonato de sodio (32 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 60 mg (0,12 mmol, 80 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 3,03$ min; $m/z = 461$ ($M+1$)⁺.

- 35 **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 9,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,92-7,72 (m, 3H), 7,63-7,48 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 5,33 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H).

40 Ejemplo T5-5**8-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolina-3-carboxamida**



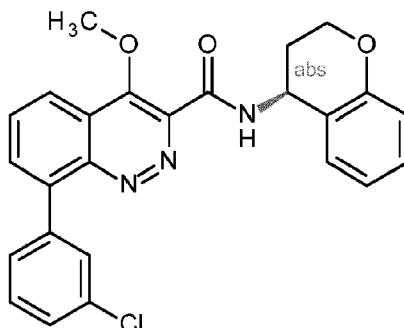
Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolin-3-carboxamida, ácido (3,5-diclorofenil)borónico (25 mg, 0,13 mmol) y carbonato de sodio (26 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 39 mg (0,08 mmol, 67 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 4,20$ min; $m/z = 480/482$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H).

Ejemplo T5-6

8-(3-Clorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolina-3-carboxamida



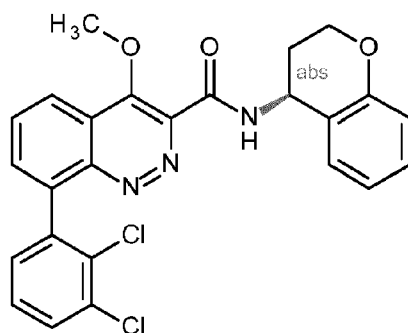
Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolin-3-carboxamida, ácido (3-clorofenil)borónico (21 mg, 0,13 mmol) y carbonato de sodio (26 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) proporcionó 32 mg (0,07 mmol, 60 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 4,05$ min; $m/z = 446/448$ (M+1)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,79 (c, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H).

Ejemplo T5-7

8-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolina-3-carboxamida



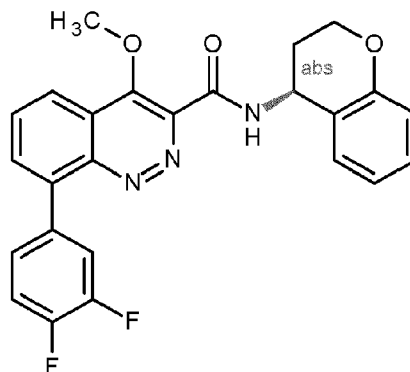
Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolin-3-carboxamida, ácido (2,3-diclorofenil)borónico (25 mg, 0,13 mmol) y carbonato de sodio (26 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) y HPLC preparativa proporcionó 32 mg (0,07 mmol, 55 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 3,99$ min; $m/z = 480/482$ ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 - 9,39 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,1, 3,2 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 5H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H).

Ejemplo T5-8

8-(3,4-Difluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolin-3-carboxamida



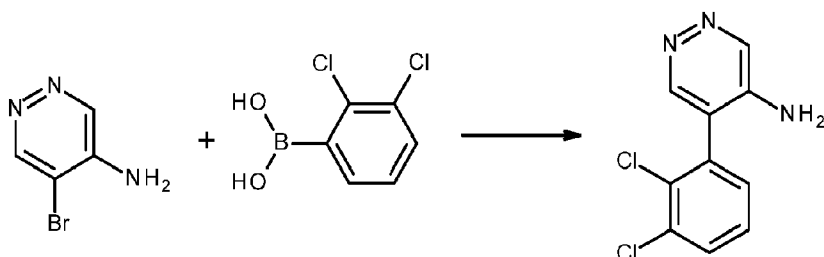
Una mezcla agitada de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-metoxicinnolina-3-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (21 mg, 0,13 mmol) y carbonato de sodio (26 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml) se rociaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de heptano/5 %-100 % acetato de etilo) y HPLC preparativa proporcionó 30 mg (0,07 mmol, 55 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método L4): $T_r = 3,87$ min; $m/z = 448$ ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,89-7,78 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H).

Intermedios (T⁶)

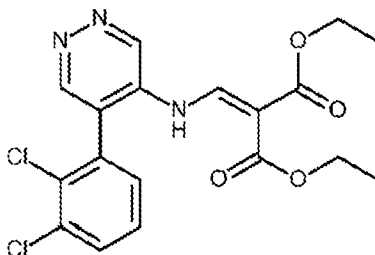
5-(2,3-Diclorofenil)piridazin-4-amina (T6-b-1)



5-bromopiridazin-4-amina, 2,00 g (11,5 mmol), ácido 2,3-diclorofenilborónico, 3,30 g (17,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 265 mg (0,3 mmol), tri-*tert*-tetrafluoroborato de butilfosfina, 167 mg (0,6 mmol) y fluoruro de potasio, 2,00 g (34,7 mmol) se disolvieron en 16 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) para dar 2,1 g (75 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M1): $T_r = 0,91$ min; $m/z = 240$ (M+1)⁺.

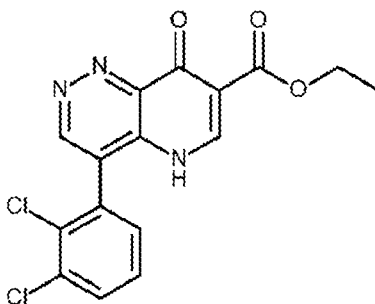
{{[5-(2,3-Diclorofenil)piridazin-4-il]amino}metilen}malonato de dietilo (T6-d-2)



5-(2,3-Diclorofenil)piridazin-4-amina, 2,10 g (8,8 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, 5,70 g (26,2 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para dar 1,7 g (46 %) del producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS (Método M2): $T_r = 2,21$ min; $m/z = 410$ (M+1)⁺.

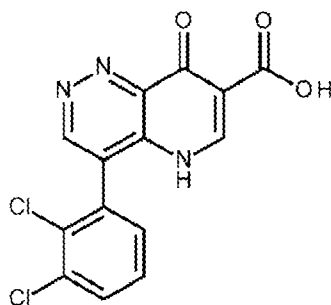
4-(2,3-Diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazin-7-carboxilato de etilo (T6-e-1)



Se pusieron 100 ml de éter difenílico en un matraz de tres bocas, {{[5-(2,3-diclorofenil)piridazin-4-il]amino}metilen}malonato de dietilo, 1,70 g (4,1 mmol), disuelto en 50 ml de éter difenílico, se añadió a reflujo. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó cinco veces con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N. La fase acuosa se liofilizó y luego se purificó con una columna de fase inversa C18 (acetonitrilo/agua = 2:3) para dar 280 mg (15 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M3): $T_r = 0,87$ min; $m/z = 364$ (M+1)⁺.

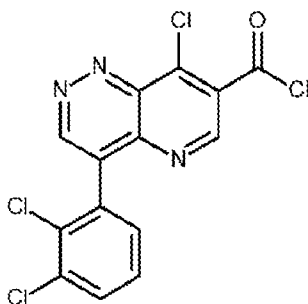
Ácido 4-(2,3-diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazin-7-carboxílico (T6-f-1)



Se disolvieron 280 mg (0,8 mmol) de 4-(2,3-diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazin-7-carboxilato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua. Se añadieron 55 mg (2,3 mmol) de hidróxido de litio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 150 mg (56 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

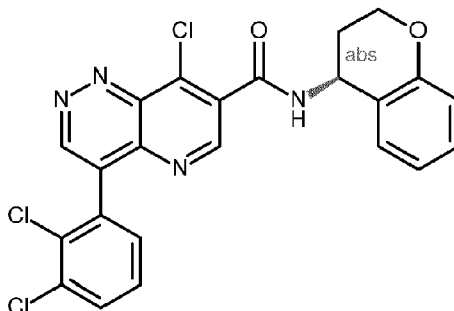
10 **LC-MS (Método M4):** $T_r = 0,78$ min; $m/z = 336$ (M+1)⁺.

Cloruro de 8-cloro-4-(2,3-diclorofenil)pirido[3,2-c]piridazin-7-carbonilo (T6-g-1)



15 Se disolvieron 150 mg (0,5 mmol) de ácido 4-(2,3-diclorofenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-c]piridazin-7-carboxílico en 5 ml de tolueno. Se añadieron 173 mg (1,3 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadieron 684 mg (4,5 mmol) de oxicloruro de fósforo a 60 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar 150 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

8-Cloro-4-(2,3-diclorofenil)-*N*-[(4*S*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida (T6-h-1)



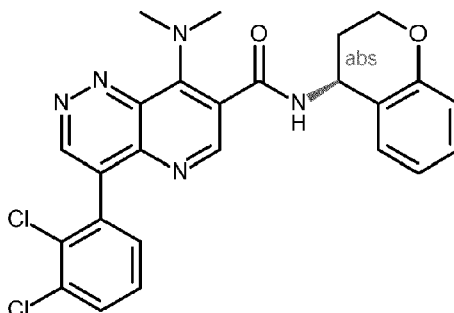
25 Cloruro de 8-cloro-4-(2,3-diclorofenil)pirido[3,2-c]piridazin-7-carbonilo, 150 mg (0,4 mmol) y (*S*)-croman-4-amina, 72 mg (0,5 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 203 mg (2,0 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar 150 mg (en bruto) del producto en forma de un aceite marrón.

30 **LC-MS (Método M5):** $T_r = 1,20$ min; $m/z = 485$ (M+1)⁺.

Ejemplos (T⁶)

35 **Ejemplo T6-1**

4-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(dimetilamino)pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida



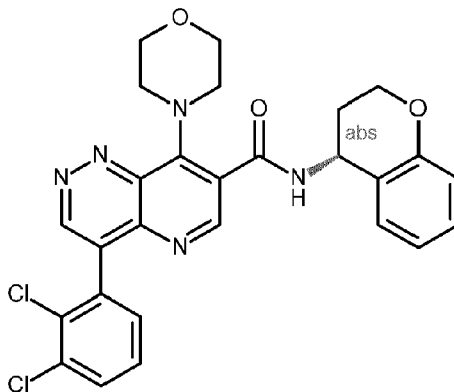
- 5 8-Cloro-4-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida (T6-h-1) 75 mg (en bruto), se disolvió en 10 ml de tetrahydrofurano. Se añadieron 1,6 ml de dimetilamina (1 M en THF, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 3,3 mg (4,2 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

10 **LC-MS (Método M6):** $T_r = 1,51$ min; $m/z = 494$ (M+1)⁺.

- 15 **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆):** δ [ppm] = 2,02-2,05 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,48 (s, 6H), 4,26-4,27 (m, 2H), 5,20-5,22 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo T6-2

- 20 4-(2,3-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(morfolin-4-il)pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida



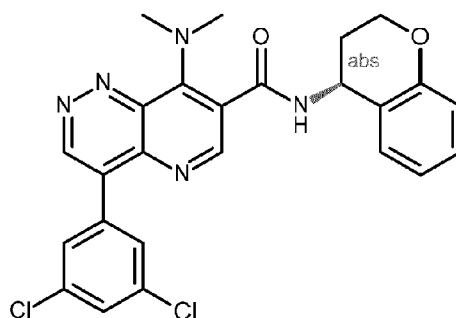
- 25 8-Cloro-4-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida (T6-h-1) 75 mg (en bruto), se disolvió en 10 ml de tetrahydrofurano. Se añadieron 1,6 ml de dimetilamina (1 M en THF, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4,2 mg (4 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

30 **LC-MS (Método M7):** $T_r = 1,73$ min; $m/z = 536$ (M+1)⁺.

- 35 **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆):** δ [ppm] = 2,08-2,09 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 4H), 3,88-3,40 (m, 4H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplo T6-3

- 40 4-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(dimetilamino)pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida



Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T6-1 para dar 9,7 mg (9 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

5

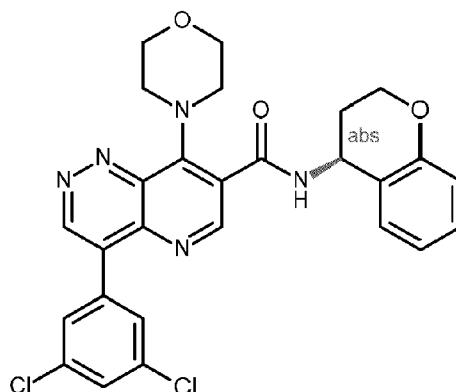
LC-MS (Método M7): $T_r = 1,65$ min; $m/z = 494$ ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 2,14-2,20 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,29 (c, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,32 (d, 1H).

10

Ejemplo T6-4

4-(3,5-Diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(morfolin-4-il)pirido[3,2-c]piridazin-7-carboxamida



15

Este compuesto se sintetizó por el mismo método descrito en el ejemplo T6-2 para dar 9 mg (10 %) del producto en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (Método M11): $T_r = 1,70$ min; $m/z = 536$ ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,07-2,11 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 3,80-3,81 (m, 4H), 3,90-3,91 (m, 4H), 4,23-4,33 (m, 2H), 5,26 (c, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).

25

TABLA 1: Ejemplos T1-5 a T1-15, T2-5 a T2-12 y T3-5 a T3-20

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T1-5		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T1-6		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-triclorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-7		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-5-fluoro-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-8		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-5-fluoro-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-9		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-5-metoxi-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-10		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-4-(dimetilamino)-5-fluoro-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-11		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-4-(dimetilamino)-5-metoxi-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-12		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-4-(dimetilamino)-5-fluoro-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-13		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-4-(dimetilamino)-5-metoxi-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,7-naftiridin-3-carboxamida

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T1-14		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-5-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T1-15		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-1,7-naftiridin-3-carboxamida
T2-5		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-5-metoxi-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-6		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-7		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-metoxi-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-8		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-metoxi-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-9		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-10		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-5-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T2-11		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-5-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T2-12		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-5-metoxi-1,6-naftiridin-3-carboxamida
T3-5		7-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-6		7-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-7		7-cloro-8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-8		7-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-9		7-cloro-8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(morfolin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-10		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxamida

(continuación)

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T3-11		8-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-12		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-14		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-15		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-metoxi-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-16		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-17		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-18		8-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida
T3-19		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-4-(dimetilamino)-7-fluoro-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida

(continuación)

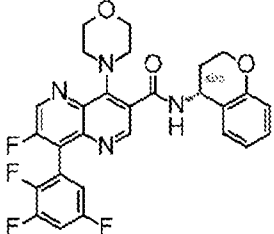
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre IUPAC
T3-20		N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-il]-7-fluoro-4-(morfolin-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida

TABLA 2: Datos analíticos para los ejemplos T1-5 a T1-15, T2-5 a T2-12 y T3-5 a T3-20

Ejemplo N.º	LC-MS	RMN
T1-5	EM (ESIpos): m/z = 521(M+H) ⁺ . LC-MS (Método M125): Tr = 2,86 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,04-2,08 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,89 (t, 4H), 4,20-4,31 (m, 2H), 5,25 (c, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,70-8,75 (m, 2H), 9,26-9,28 (m, 1H).
T1-6	EM (ESIpos): m/z = 569 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M7): Tr = 1,91 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,06-2,08 (m, 1H), 2,19-2,33 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,89 (t, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,70-8,71 (m, 2H), 9,26 (d, 1H).
T1-7	EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M96): Tr = 1,82min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,08 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,80 (t, 4H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,30 (c, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).
T1-8	EM (ESIpos): m/z = 539 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M127): Tr = 2,11 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,04-2,09 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 3,30-3,33 (m, 4H), 3,79-3,80 (m, 4H), 4,22-4,29 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,31 (d, 1H).
T1-9	EM (ESIpos): m/z = 551 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M128): Tr = 2,65 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,03-2,08 (m, 1H), 2,18-2,23 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 4H), 3,78-3,80 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,23 (c, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,22 (d, 1H).
T1-10	EM (ESIpos): m/z = 511 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M52): Tr = 1,72 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,00-2,07 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 1H), 3,03 (d, 6H), 4,21-4,30 (m, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,57-8,60 (m, 2H), 9,21 (d, 1H).
T1-11	EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M58): Tr = 1,74 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,99-2,07 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,10 (d, 1H).
T1-12	EM (ESIpos): m/z = 497 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M127): Tr = 2,23 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,06-2,08 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,03 (d, 6H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,89-7,15 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,23 (d, 1H).
T1-13	EM (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M58): Tr = 1,73 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,01-2,07 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 4,11 (s, 4H), 4,22-4,28 (m, 1H), 5,24 (c, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,13 (d, 1H).

ES 2 984 497 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	LC-MS	RMN
T1-14	EM (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M125): Tr = 2,83 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,08 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 3,21-3,33 (m, 4H), 3,78-3,81 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,15-4,28 (m, 2H), 5,24 (c, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,19 (d, 1H).
T1-15	EM (ESIpos): m/z (M+H) ⁺ = 450,0; 451,9	RMN 1H (600,1 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 9,3675 (5,6); 9,3541 (5,6); 9,3139 (12,1); 9,3103 (12,4); 9,1564 (0,5); 9,1358 (0,4); 8,9923 (0,4); 8,9889 (0,4); 8,9759 (11,7); 8,9723 (11,7); 8,7852 (9,4); 8,7759 (10,0); 8,1320 (11,2); 8,1227 (10,9); 7,8178 (0,4); 7,8030 (5,9); 7,7995 (5,3); 7,7908 (5,8); 7,7871 (6,5); 7,5991 (0,4); 7,5856 (0,3); 7,5368 (3,5); 7,5242 (10,0); 7,5117 (16,0); 7,5079 (9,3); 7,4988 (2,6); 7,4953 (1,6); 7,3889 (0,4); 7,3794 (0,4); 7,3625 (0,3); 7,2809 (5,6); 7,2683 (5,9); 7,2017 (2,8); 7,1995 (2,9); 7,1877 (5,7); 7,1760 (3,3); 7,1738 (3,2); 7,1462 (0,4); 7,1336 (0,6); 7,1209 (0,4); 6,9130 (3,8); 6,9113 (4,1); 6,8990 (7,1); 6,8882 (3,4); 6,8865 (3,6); 6,8620 (0,4); 6,8493 (0,4); 6,8354 (7,4); 6,8341 (7,4); 6,8217 (6,8); 6,8203 (6,7); 6,7661 (0,6); 6,7527 (0,6); 5,7562 (4,2); 5,3399 (1,7); 5,3293 (3,6); 5,3171 (3,5); 5,3069 (1,6); 4,3318 (1,0); 4,3265 (1,4); 4,3192 (1,1); 4,3132 (4,3); 4,3078 (3,5); 4,3000 (5,5); 4,2941 (5,2); 4,2876 (3,4); 4,2814 (3,7); 4,2744 (0,9); 4,2690 (1,3); 4,2630 (0,9); 3,8747 (1,7); 3,3175 (298,2); 3,3042 (3,9); 3,0969 (0,7); 2,8900 (0,4); 2,8754 (0,5); 2,6161 (2,4); 2,6131 (3,3); 2,6101 (2,5); 2,5221 (6,8); 2,5190 (9,0); 2,5159 (10,3); 2,5041 (407,2); 2,5011 (550,0); 2,4981 (416,4); 2,3880 (2,4); 2,3850 (3,3); 2,3821 (2,5); 2,2158 (0,9); 2,2100 (1,2); 2,2070 (1,1); 2,2014 (1,6); 2,1931 (2,1); 2,1869 (2,3); 2,1839 (2,0); 2,1782 (2,1); 2,1742 (1,7); 2,1717 (1,7); 2,1653 (1,2); 2,1176 (1,4); 2,1121 (1,6); 2,1070 (2,5); 2,1013 (2,6); 2,0956 (2,2); 2,0900 (2,1); 2,0837 (2,0); 2,0785 (1,6); 2,0726 (1,1); 2,0673 (0,8); 1,3512 (0,4); 1,2982 (0,9); 1,2701 (0,4); 1,2584 (1,6); 1,2350 (2,2); 1,1404 (0,6); 0,8531 (0,4); 0,0053 (1,3); -0,0001 (34,4); -0,0056 (1,2)
T2-5	EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M59): Tr = 1,33 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,01-2,07 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 4,07-4,14 (m, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,20 (c, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,07 (d, 1H).
T2-6	EM (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺ ; LC-MS (Método YCT 20): Tr = 2,29 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 4H), 3,88-3,90 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 5,21-5,23 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,30 (s, 1H).
T2-7	EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺ ; LC-MS (Método YCT 19): Tr = 2,67 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,97-2,03 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,18-3,19 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).
T2-8	EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺ ; LC-MS (Método M127): Tr = 2,67 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,97-2,03 (m, 1H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,18-3,19 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,10-5,21 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 2H), 7,59-7,60 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,31 (s, 1H).
T2-9	EM (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺ ; LC-MS (Método M128): Tr = 2,29 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,23-1,31 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 3H), 3,87-3,93 (m, 3H), 4,18-4,19 (m, 3H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,20-5,23 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,10-9,15 (m, 1H), 9,30 (s, 1H).
T2-10	EM (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M43): Tr = 2,00 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,06 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,18-4,28 (m, 2H), 5,20 (c, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,59 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,12 (d, 1H).
T2-11	EM (ESIpos): m/z = 565 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M52): Tr = 1,52 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,05-2,19 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 3,81 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,20 (c, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).

ES 2 984 497 T3

(continuación)

Ejemplo N.º	LC-MS	RMN
T2-12	EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método MY-15): Tr = 1,13 min.	LC-MS (Método Y-15): Tr = 1,13 min. RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,03 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 4,10 (s, 3H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,21 (c, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,67-7,70 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,05 (d, 1H).
T3-5	EM (ESIpos): m/z = 513 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,91 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,93-1,97 (m, 1H), 2,10-2,13 (m, 1H), 3,24 (s, 6H), 4,13-4,21 (m, 2H), 5,14-5,15 (m, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,94-9,00 (m, 2H).
T3-6	EM (ESIpos): m/z = 555 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,89 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,05-2,07 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,287,29 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,12-9,14 (d, 1H).
T3-7	EM (ESIpos): m/z = 527 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M130): Tr = 2,01 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,00-2,05 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,29 (s, 6H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,07 (d, 1H).
T3-8	EM (ESIpos): m/z = 528 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M130): Tr = 1,91 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,99-2,04 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 6H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,21 (c, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,06 (d, 1H).
T3-9	EM (ESIpos): m/z = 570 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M130): Tr = 1,79 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,01-2,05 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,82-3,90 (m, 4H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,22 (c, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,12 (d, 1H).
T3-10	EM (ESIpos): m/z = 524 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,92 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,04 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,33 (s, 6H), 4,03-4,04 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,98-9,00 (m, 2H).
T3-11	EM (ESIpos): m/z = 512 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,82 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 6,27 (d, 6H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (d, 1H).
T3-12	EM (ESIpos): m/z = 524 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,79 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,33 (d, 6H), 4,02-4,28 (m, 5H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,97-9,00 (m, 2H).
T3-14	EM (ESIpos): m/z = 566 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,79 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,03-4,26 (m, 3H), 4,30-4,31 (m, 2H), 5,23-5,25 (m, 1H), 6,789 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,71-7,72 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,07-9,12 (m, 2H).
T3-15	EM (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,74 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,04 (m, 1H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,32 (d, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,21-5,22 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,98-9,00 (m, 2H).
T3-16	EM (ESIpos): m/z = 551 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,73 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,22 (m, 2H), 3,34 (s, 4H), 3,64 (s, 4H), 4,07-4,08 (m, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,22-5,26 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,07-9,11 (m, 2H).
T3-17	EM (ESIpos): m/z = 512 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M92): Tr = 2,06 min.	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,99-2,03 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 1H), 3,31 (s, 6H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,20-5,22 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,03-9,05 (m, 2H).
T3-18	EM (ESIpos): m/z = 535 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M92): Tr = 1,97 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,02-2,07 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,20-5,25 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,11-9,13 (m, 2H).
T3-19	EM (ESIpos): m/z = 497 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M119): Tr = 1,29 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,30-3,33 (d, 6H), 4,22-4,27 (m, 1H), 5,21-5,22 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,05-9,07 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo N.º	LC-MS	RMN
T3-20	EM (ESIpos): m/z = 539 (M+H) ⁺ . LC-MS (Método M68): Tr = 1,79 min.	RMN de 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,98-2,07 (m, 1H), 2,18-2,50 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,82 (s, 4H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,12-9,15 (m, 2H)

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

5 Los ejemplos se probaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se prueba más de una vez, los datos se informan como valores promedio o como valores medianos, en donde

- el valor promedio, también conocido como valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de pruebas, y
- 10 • el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en los siguientes ensayos:

20 Ensayo 1 *in vitro*: Slo-1a de *C. elegans* - acción en una línea celular recombinante de *C. elegans*

Generación de una línea celular CHO de *C. elegans* estable

25 Se obtuvo una línea celular CHO de ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plasmídico para expresar Slo-1a de *C. elegans* (número de acceso AAL28102) las células CHO se pasaron hasta una confluencia del 40 % antes de añadir la solución de transfección al cultivo celular. La solución de transfección incluía 300 μ l de OptiMEM (Life Technologies, N.º: 31985), 2 μ l (= 6 μ g) de ADN plasmídico que contiene el gen Slo 1a de *C. elegans* y 9 μ l de FugeneHD (Promega, N.º: E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio de transfección se cambió por el medio de selección que contiene 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

30 semanas, las células supervivientes restantes se analizaron con un tinte sensible a la tensión (kit de ensayo de potencial de membrana, Molecular Devices N.º: R8034) para la expresión del canal K⁺. Los clones celulares positivos se purificaron mediante la técnica de dilución limitada. Para ello, el clon con la señal más alta y robusta en el ensayo de colorante sensible a la tensión se subclonó (incubó) adicionalmente en placas de 384 pocillos (0,7 células/pocillo)

35 para obtener la pureza clonal. Esto generó una línea celular CHO estable final que expresaba Slo-1a de *C. elegans*.

Condiciones de los cultivos celulares

40 Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en MEMalpha con Gutamax I (Invitrogen, N.º: 32571), suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 % (v/v) (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

45 Las pruebas de compuestos de laboratorio se realizaron en placas de microtitulación 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 5 % de CO₂. Después de eliminar el medio de cultivo celular, las células se lavaron una vez con tyrode (NaCl 150 mM, KCl 0,3 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4) y luego se cargó con el colorante sensible a la tensión del kit de ensayo de potencial de membrana diluido en tyrode durante 1 h a

50 temperatura ambiente.

Después de iniciar la medición de la fluorescencia usando un FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 nm, Emm. 565-625 nm), se añadieron los compuestos de prueba seguido de la adición de KCl tyrode (concentración final del ensayo: KCl 70 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4, incluido el

55 tinte sensible a la tensión). La medición se completó después de 7 minutos.

Estadísticas

Los datos se evaluaron utilizando el software ActivityBase XLfit (IDBS) para el ajuste de curvas y el cálculo de la

concentración efectiva media máxima (CE₅₀) y se expresan como logaritmo decádico negativo (pEso).

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pEso >6,5-7,5 para: T1-15, T5-4, T6-2, T6-4.

- 5 Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pEso >7,5-8,5 para: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-9, T1-10, T1-11, T1-14, T2-1, T2-2, T2-3, T2-4, T3-1, T3-2, T4-1, T4-2, T5-2, T5-5, T5-6, T5-8, T6-1, T6-3. Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pEso >8,5 para: T1-6, T1-7, T2-11, T2-12, T3-1, T3-3, T3-4, T5-1, T5-3, T5-7.

Ensayo 2 in vitro: Slo-1 de *D. immitis* - acción en una línea celular recombinante de *D. immitis*

10

Generación de una línea celular CHO estable de Slo-1 de *D. immitis*

Se obtuvo una línea celular CHO de ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plasmídico para expresar Slo-1 de *D. immitis* (basándose en la secuencia de proteínas JQ730003, codón optimizado para hámster) las células CHO se pasaron hasta una confluencia del 40 % antes de añadir la solución de transfección al cultivo celular. La solución de transfección incluía 300 µl de OptiMEM (Life Technologies, N.º: 31985), 2 µl (= 6 µg) de ADN plasmídico que contiene el gen Slo 1 de *D. immitis* y 9 µl de EugeneHD (Promega, N.º: E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio de transfección se cambió por el medio de selección que contiene 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 analizaron con un tinte sensible a la tensión (kit de ensayo de potencial de membrana, Molecular Devices N.º: R8034) para la expresión del canal K⁺. Los clones celulares positivos se purificaron mediante la técnica de dilución limitada. Para ello, el clon con la señal más alta y robusta 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 línea celular CHO estable final que expresaba Slo-1 de *D. immitis*.

25

Condiciones de los cultivos celulares

Las células se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO₂ en MEMalpha con Gutamax I (Invitrogen, N.º: 32571), suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 % (v/v) (Invitrogen, N.º: 10500), G418 (1 mg/ml, Invitrogen, N.º: 10131). Las células se separaron usando Accutase (Sigma, N.º: A6964).

30

Mediciones del potencial de membrana

Las pruebas de compuestos de laboratorio se realizaron en placas de microtitulación 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 5 % de CO₂. Después de eliminar el medio de cultivo celular, las células se lavaron una vez con tyrode (NaCl 150 mM, KCl 0,3 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4) y luego se cargó con el colorante sensible a la tensión del kit de ensayo de potencial de membrana diluido en tyrode durante 1 h a temperatura ambiente.

40

Después de iniciar la medición de la fluorescencia usando un FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 nm, Emm. 565-625 nm), se añadieron los compuestos de prueba seguido de la adición de KCl tyrode (concentración final del ensayo: KCl 70 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4, incluido el tinte sensible a la tensión). La medición se completó después de 7 minutos.

45

Estadísticas

Los datos se evaluaron utilizando el software ActivityBase XLfit (IDBS) para el ajuste de curvas y el cálculo de la concentración efectiva media máxima (CE₅₀) y se expresan como logaritmo decádico negativo (pEso).

50

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pEso >6,5-7,5 para: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-4, T2-5, T2-10, T2-11, T2-12, T4-1, T4-2, T5-1, T5-2, T5-4, T5-5, T5-6, T5-7, T5-8, T6-3, T6-4.

55

Para los siguientes ejemplos, se ha encontrado pEso >7,5-8,5 para: T1-6, T1-7, T2-3, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T3-1, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T5-3.

60

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

Se lavaron *Nippostrongylus brasiliensis* adultos con tampón salino que contenía 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomicina y 2,5 µg/ml de anfotericina B. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y los gusanos se incubaron en medio en una concentración final de 10 µg/ml (10 ppm) respectivamente 1 µg/ml (1 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

65

(1986) y Rapson et al (1987).

Para los siguientes ejemplos, la actividad (reducción de AChE en comparación con el control negativo) fue superior al 80 % a 10 µg/ml: T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-7, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-2, T2-5, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2.

Para los siguientes ejemplos, la actividad (reducción de AChE en comparación con el control negativo) fue superior al 80 % a 1 µg/ml: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-9, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-3, T2-4, T2-5, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-3, T3-4, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-3, T5-5, T5-7, T6-1, T6-2, T6-3.

Ensayo 4 in vitro: Microfilarias de *Dirofilaria immitis* (DIROIM L1)

≥ 250 microfilarias de *Dirofilaria immitis*, que estaban recién purificados de sangre, se añadieron a pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Se utilizaron larvas expuestas a DMSO y no se utilizaron 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 curvas de concentración-respuesta, así como valores de EC₅₀.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue < 0,1 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-2, T2-3, T2-4, T2-5, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-2, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-2, T5-3, T5-4, T5-5, T5-6, T5-7, T5-8, T6-1, T6-2, T6-3.

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

10 Larvas de tercer estadio de *Dirofilaria immitis*, recién aisladas de su vector (huésped intermediario), se añadieron a pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Se utilizaron larvas expuestas a DMSO y no se utilizaron 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 curvas de concentración-respuesta, así como los valores CE₅₀.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue < 0,1 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T1-7, T1-8, T1-9, T1-10, T1-11, T1-12, T1-13, T1-14, T2-1, T2-3, T2-4, T2-5, T2-6, T2-7, T2-8, T2-9, T2-10, T2-11, T2-12, T3-1, T3-2, T3-3, T3-4, T3-5, T3-6, T3-7, T3-8, T3-9, T3-10, T3-11, T3-12, T3-14, T3-15, T3-16, T3-17, T3-18, T3-19, T3-20, T4-1, T4-2, T5-1, T5-3, T5-5, T5-7, T6-1, T6-3.

Ensayo 6 in vitro: *Litomosoides sigmodontis* (LTMOSI L3)

10 Larvas de tercer estadio de *Litomosoides sigmodontis*, recién aisladas de la cavidad pleural de un roedor infectado, se añadieron a pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Los compuestos se ensayaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Se utilizaron larvas expuestas a DMSO y no se utilizaron 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 curvas de concentración-respuesta, así como valores de EC₅₀.

Para los siguientes ejemplos, la CE₅₀ fue < 0,1 ppm: T1-1, T1-4, T1-5, T1-10, T1-12, T2-5, T2-12, T3-1, T3-3, T3-15, T3-17, T3-20, T5-7.

Ensayo 6 in vitro: *Cooperia curticei*

Disolvente: dimetilsulfóxido

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se disuelven 10 mg de compuesto activo en 0,5 ml de disolvente y el concentrado se diluye con "solución de Ringer" hasta la concentración deseada.

Aproximadamente 40 larvas de nematodos (*Cooperia curticei*) se transfieren a un tubo de ensayo que contiene la solución del compuesto.

Después de 5 días se registra el porcentaje de mortalidad larvaria. 100 % de eficacia significa que todas las larvas

mueren; 0 % de eficacia significa que no muere ninguna larva.

En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 100 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-5, T1-6, T2-1, T2-3, T3-1, T3-3, T3-4, T5-7.

5 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 90 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T3-2, T6-1, T6-2, T6-4.

10 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 80 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T4-1, T5-2, T5-3, T5-5, T5-6.

En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 100 % con una tasa de aplicación de 4 ppm: T1-1, T1-2, T1-3, T1-4, T1-5, T1-6, T2-1, T3-1, T3-3, T3-4, T5-7.

15 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 90 % con una tasa de aplicación de 4 ppm: T3-2.

20 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 80 % con una tasa de aplicación de 4 ppm: T2-3, T5-5.

Ensayo 7 in vitro: Haemonchus contortus

Disolvente: dimetilsulfóxido

25 Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se disuelven 10 mg de compuesto activo en 0,5 ml de disolvente y el concentrado se diluye con "solución de Ringer" hasta la concentración deseada.

30 Aproximadamente 40 larvas del gusano rojo del estómago (*Haemonchus contortus*) se transfieren a un tubo de ensayo que contiene la solución del compuesto.

Después de 5 días se registra el porcentaje de mortalidad larvaria. 100 % de eficacia significa que todas las larvas mueren, 0 % de eficacia significa que no muere ninguna larva.

35 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 100 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T1-1, T1-3, T1-6, T2-1, T3-1, T3-3, T3-4, T6-1.

En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 90 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T1-2, T2-3, T3-2, T5-7, T6-3.

40 En esta prueba, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 80 % con una tasa de aplicación de 20 ppm: T1-5, T5-2, T5-5, T6-4.

Ejemplo de formulación

45 Las formulaciones de ejemplo consistían en el principio activo en 10 % de Transcutol, 10 % de Cremophor EL y 80 % de solución salina isotónica. Primero se disolvió el principio activo en Transcutol. Después de la solución en Transcutol, se añadieron cremophor y solución salina isotónica. Estas formulaciones se utilizaron como formulaciones de servicio en los siguientes ensayos *in vivo*.

50 Las formulaciones de ejemplo consistían en el principio activo en 10 % de Transcutol, 10 % de Cremophor EL y 80 % de solución salina isotónica. Primero se disolvió el principio activo en Transcutol. Después de la solución en Transcutol, se añadieron cremophor y solución salina isotónica. Estas formulaciones se utilizaron como formulaciones de servicio en los siguientes ensayos *in vivo*.

55 Un ejemplo de una formulación según la presente invención es la siguiente ejemplo de formulación F1. En la misma, la sustancia activa se disolvió en Transcutol para formar una solución madre A. Luego se tomaron 0,100 ml de esta solución madre A y se añadieron 0,100 ml de Cremophor EL y 0,800 ml de solución salina isotónica. La formulación líquida resultante (ejemplo de formulación F1) tenía un volumen de 1 ml.

60 Solución madre A:

4,0 mg compuesto del ejemplo T5-1,

0,100 ml Transcutol.

Ejemplo de formulación F1:

0,100 ml solución madre A,
 0,100 ml Cremophor EL y
 0,800 ml solución salina isotónica

Ensayo in vivo

5 *Haemonchus contortus* / *Trichostrongylus colubriformis* / de jerbo

10 Jerbos infectados experimentalmente con *Hemonchus* y/o *Trichostrongylus*, fueron tratados una vez durante la prepatencia tardía. Los compuestos de prueba se formularon como soluciones o suspensiones y se aplicaron por vía oral o intraperitoneal. Para ambas aplicaciones se utilizó la misma formulación de servicio. El volumen de aplicación ascendía normalmente a 20 ml/kg como máximo. A modo de ejemplo, se trató un jerbo con 40 g de peso corporal con 0,200 ml de la formulación del ejemplo de formulación F1. Esto correspondió a un tratamiento con 20 mg/kg de peso corporal.

15 La eficacia se determinó por grupo como reducción del recuento de gusanos en el estómago y el intestino delgado, respectivamente, después de la necropsia en comparación con el recuento de gusanos en un grupo de control infectado y tratado con placebo.

Se probaron los siguientes ejemplos y tuvieron una actividad de ≥ 70 % o superior en el tratamiento dado:

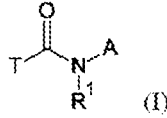
Tratamiento	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
$\leq 2,5$ mg/kg por vía intraperitoneal	T1-3, T1-5, T1-6, T2-1, T2-3, T3-3, T3-4, T5-1	T3-3

20

REIVINDICACIONES

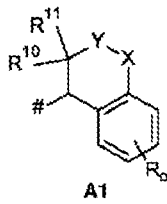
1. Un compuesto de fórmula general (I):

5



en la que:

10 A es A1,



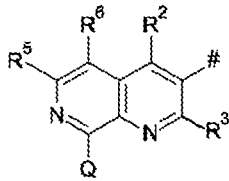
o es 0, 1, 2, 3 o 4,

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

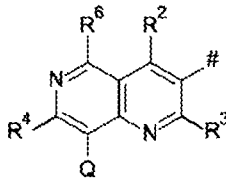
X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸ y O,

Y es CR⁷R⁸

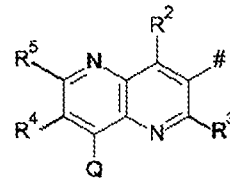
T se selecciona de T¹-T⁶



T¹

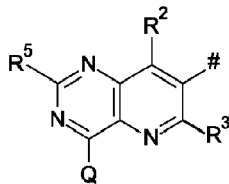


T²

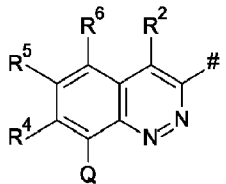


T³

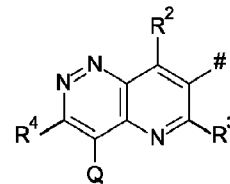
20



T⁴



T⁵



T⁶

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno,

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

30

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,

un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, -alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -NH₂,

35

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

40

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

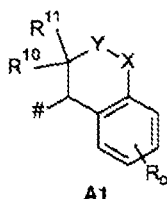
5 hidrógeno,
 alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH,
 10 un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, -C(O)-NH₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-NH₂,

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en

15 alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, -C(O)-NH₂, -NH₂, -
 Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,
 20 en donde cuando X es O, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

25 A es A1,



o es 0 o 1,

30 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸ y O,
 Y es CR⁷R⁸,
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R² se selecciona del grupo que consiste en

35 hidrógeno, halógeno,
 -NR¹²R¹³,
 -OR¹⁴,
 alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆,
 40 un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -COOH, alquilo C₁-C₄, -NH₂,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄,

45 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄,

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

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

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

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

R¹¹ es hidrógeno,

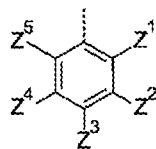
R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

55 hidrógeno,
 alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -COOH,
 un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,

60

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y -OH,

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



(Q1)

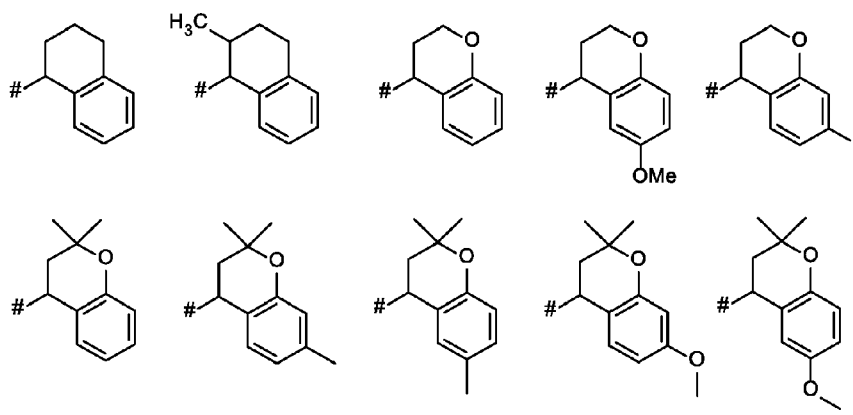
en la que:

10 Z¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,
 15 Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
 y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos, y sus sales y mezclas de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en

20



25

R¹ es hidrógeno o metilo,
 R² se selecciona del grupo que consiste en

30

hidrógeno, cloro, flúor, bromo;
 -NR¹²R¹³;
 -OR¹⁴;
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,
 piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 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, metilo, metoximetil-, -NH₂,

35

R³ es hidrógeno, cloro o metilo,
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo,
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
 40 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

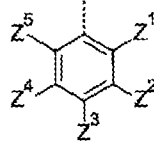
45

hidrógeno;
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2
 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, -OH, -COOH, morfolina,
 tetrahidropirano, 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;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor y -OH

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

5



(Q1)

en la que:

10 Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,
Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, -
metoxi, y

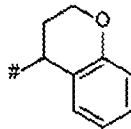
Z³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi,

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

15

4. El compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde:

A es



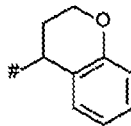
20

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

5. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde:

25

A es



30

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor, bromo,

-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

35

metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y

piperazina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 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,

metilo, metoximetil-, -NH₂,

40

R³ es hidrógeno,

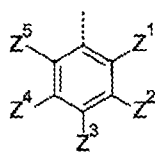
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

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

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

45

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



(Q1)

en la que:

Z¹ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

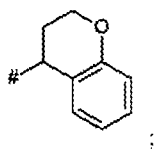
Z² y Z⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, y

Z³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi,

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

6. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde:

A es



T se selecciona de T¹-T⁶ como se ha definido anteriormente

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor, bromo,

-NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo; y

un heterociclo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidropirano, morfolina y tiomorfolina,

R³ es hidrógeno,

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

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

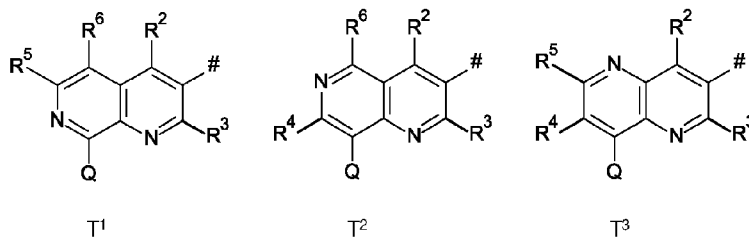
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo y metoxi,

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 5-cloro-2,4-difluorofenilo, 5-fluoro-2,4-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo,

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

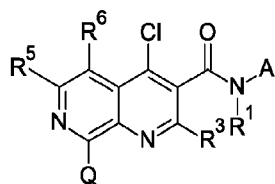
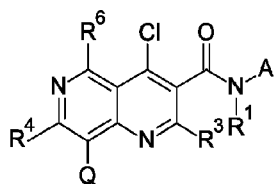
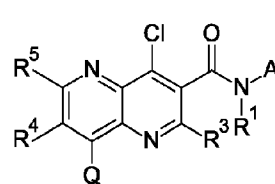
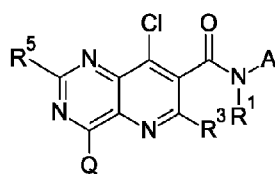
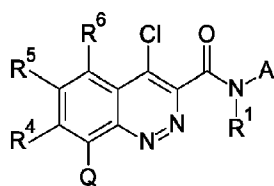
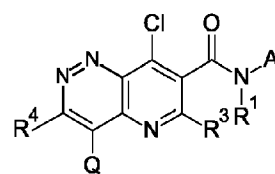
7. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en donde

T se selecciona del grupo que consiste en T¹, T² y T³



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

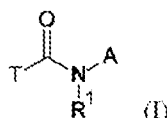
8. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1N-T1**, **1N-T2**, **1N-T3**, **1N-T4**, **1N-T5**, o **1N-T6**:

**1N-T1****1N-T2****1N-T3****1N-T4****1N-T5****1N-T6**

en las que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, reaccione con un compuesto de fórmula general **1F**:

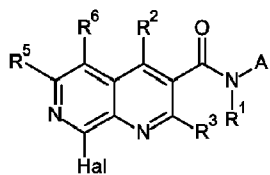
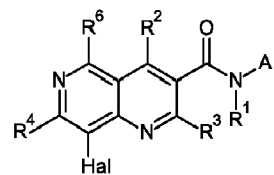
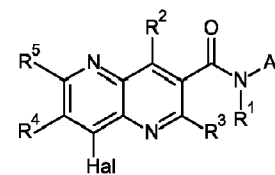
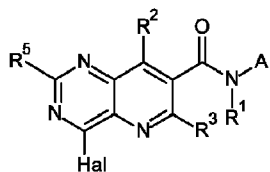
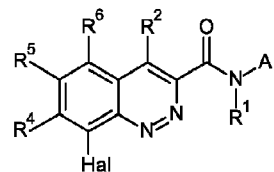
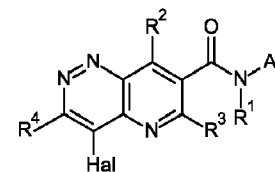
R²H**1F**,

en la que R² es NR¹²R¹³ u OR¹⁴, cada uno como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1M-T1**, **1M-T2**, **1M-T3**, **1M-T4**, **1M-T5**, o **1M-T6**:

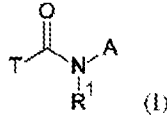
**1M-T1****1M-T2****1M-T3****1M-T4****1M-T5****1M-T6**

en las que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y en las que Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,

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

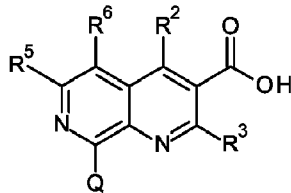


5 en la que Q es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato, dando así un compuesto de fórmula general (I):

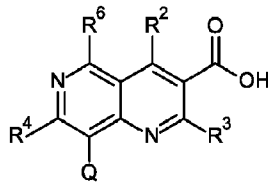


10 en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1W-T1**, **1W-T2**, **1W-T3**, **1W-T4**, **1W-T5**, o **1W-T6**:

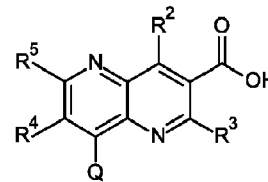
15



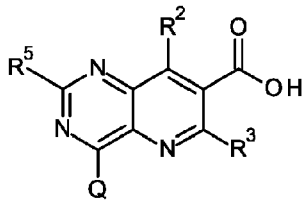
1W-T1



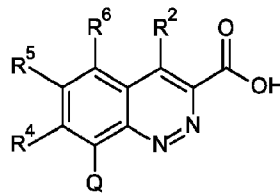
1W-T2



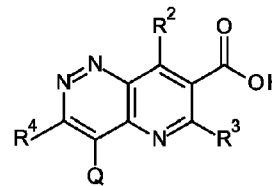
1W-T3



1W-T4



1W-T5



1W-T6

20 en las que Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

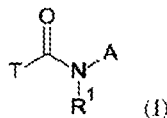
reaccione con un compuesto de fórmula general **1V**:



1V,

25

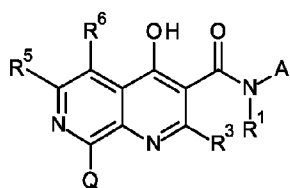
en la que R¹ y A son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, dando así un compuesto de fórmula general (I):



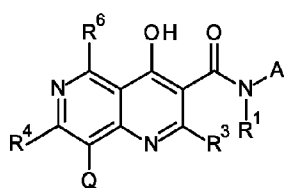
30

en la que T, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general **1X-T1**, **1X-T2**, **1X-T3**, **1X-T4**, **1X-T5**, o **1X-T6**:

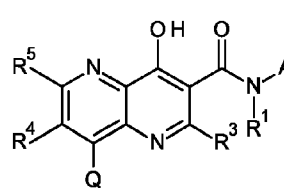
35



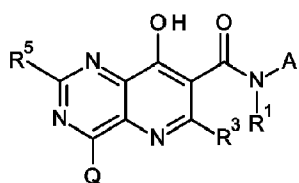
1X-T1



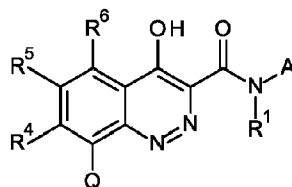
1X-T2



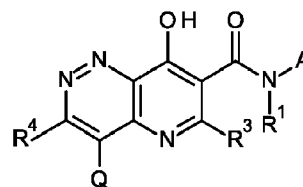
1X-T3



1X-T4



1X-T5



1X-T6

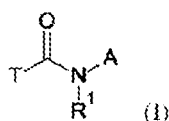
5 en las que Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido para el compuesto de fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, reaccione con un compuesto de fórmula general 1Y:

R²H

1Y,

10

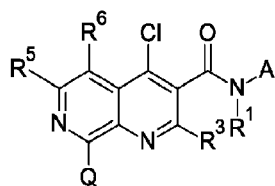
en la que R² es alcoxi C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, dando así un compuesto de fórmula general (I):



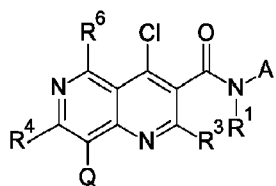
15

en la que T, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R² es alcoxi C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 1N-T1, 1N-T2, 1N-T3, 1N-T4, 1N-T5, o 1N-T6:

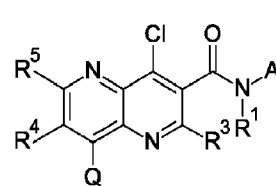
20



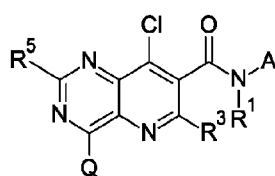
1N-T1



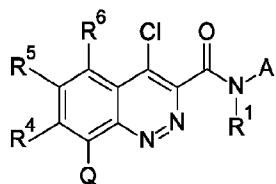
1N-T2



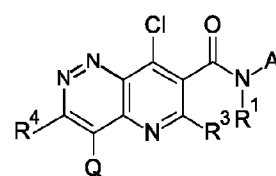
1N-T3



1N-T4



1N-T5



1N-T6

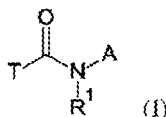
25

en las que A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, reaccione con un compuesto de fórmula general 2A:

30

R²Met-X **2A,**

- 5 en la que R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, Met es magnesio o zinc y X es cloro, bromo o yodo, dando así un compuesto de fórmula general (I):



- 10 en la que T, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y R² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 para su uso en el control, tratamiento y/o prevención de una enfermedad.
- 20 11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad es una infección helmíntica.