

NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOL BICÍCLICOS

La presente invención abarca nuevos derivados de pirazol bicíclicos de la fórmula general (I), según se describe en el presente, procedimientos para la elaboración de dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para la elaboración de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos para la elaboración de composiciones farmacéuticas para el control, tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular, para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones con helmintos, más particularmente de infecciones con nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos, formulaciones que contienen dichos compuestos y procedimientos para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones con helmintos, más particularmente de infecciones con nematodos gastrointestinales y extraintestinales, en animales y humanos como un único agente o en combinación con otros principios activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La aparición de resistencias contra todos los antihelmínticos comerciales parece ser un problema creciente en el área de la medicina veterinaria. La amplia utilización de antihelmínticos para manejar el control de nematodos produjo una selección significativa de poblaciones de gusanos altamente resistentes. Por lo tanto, la propagación de la resistencia contra todas las clases de fármacos antihelmínticos amenaza el control eficaz de gusanos en bovinos, caprinos, ovinos y equinos. Además, peligra la prevención exitosa de la dirofilariasis canina, que en la actualidad depende únicamente de la utilización de lactonas macrocíclicas, ya que se ha descrito la pérdida de eficacia de numerosas lactonas macrocíclicas en algunas regiones de Estados Unidos, especialmente en áreas de alta exposición a la infección por el parásito del corazón. Finalmente, estudios experimentales de infección con larvas de *Dirofilaria immitis* por presuntos

casos de pérdida de eficacia en campo en el Delta del Bajo Mississippi proporcionaron confirmación *in vivo* de la existencia de resistencia a lactonas macrocíclicas.

Aunque hoy en día la resistencia de los helmintos humanos contra los antihelmínticos parece ser poco frecuente, en el tratamiento de la helmintosis humana debe considerarse la propagación de la resistencia a los antihelmínticos en el campo veterinario, como se mencionó anteriormente. Los tratamientos repetitivos en dosis insuficientes contra la filariosis pueden conducir a genotipos altamente resistentes, y ya se han descrito resistencias para ciertos antihelmínticos (por ejemplo, prazicuantel, benzimidazol y niclosamida).

Por lo tanto, se requiere con urgencia de antihelmínticos capaces de romper la resistencia con nuevos modos moleculares de acción.

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 en dosis relativamente bajas, para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones con helmintos en animales y humanos, preferentemente sin efectos tóxicos adversos para el organismo tratado.

Ciertas carboxamidas de pirazolopirimidina se relacionan con su actividad, aumentando la eficacia del ligando endógeno 3-hidroxibutirato como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 55, (7), 3563-3567. Otras carboxamidas de pirazolopirimidina se describen como agonistas alostéricos para el receptor de ácido nicotínico de alta afinidad GPR109A como en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, (18), 4948-4951. Además, las carboxamidas de pirazolopirimidina se conocen como moduladores de proteína quinasa (EP1918291), como ingredientes activos para el tratamiento o la prevención de enfermedades de la piel (documento WO 2009041663) o como inhibidores de NAD(P) H oxidasa (documento WO 2003091256). Un método determinado para un proceso

de síntesis de bancos de dichos compuestos se describe en Journal of Combinatorial Chemistry, 9, (3), 507-512. Los compuestos de sulfonilfenilpirazol también se conocen como inhibidores de COX-2 (WO 2001/16138). Se conocen otros acopladores de imidazopirazol para uso en procedimientos de formación de imágenes en materiales fotográficos de color de haluro de plata (JP05034880A).

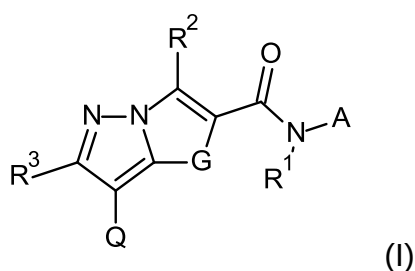
Sin embargo, el estado de la técnica no describe los nuevos derivados de pirazol bicíclicos de la fórmula general (I) de la presente invención tal como se describe y define en el presente.

Ahora se ha descubierto, que los compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas, lo cual constituye los fundamentos de la presente invención.

En particular, se ha comprobado sorpresivamente que los compuestos de la presente invención interactúan eficazmente con los Slo-1 de los nematodos. Esta interacción se caracteriza por lograr la parálisis/inhibición, particularmente de los nematodos gastrointestinales, nematodos libres y filarias, para los cuales se brindan datos en la sección de experimentos biológicos. 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, particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos, que incluyen filarias.

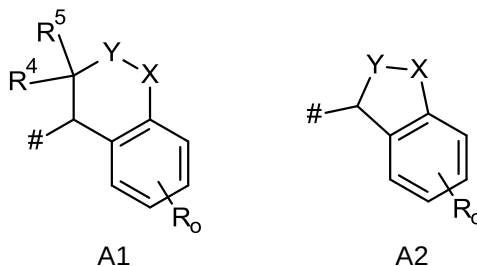
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



en la cual:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷, o

X, Y forman conjuntamente un miembro del anillo seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁸-, -S(O)-NR⁸-, -SO₂-NR⁸- y -SO₂-O-,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenocicloalquilo-C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-C₁-C₄-alquilo-, -NH-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, NH₂-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-NH-alquilo-C₁-C₄-, (alquilo-C₁-C₄)₂N-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a

5 átomos de halógeno;

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

heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆);

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

alquilo-C₁-C₆, 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 por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, -S-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -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; 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halogenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxi-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-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, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -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 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

o R⁴ y R⁵ 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,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

o R⁶ y R⁷ 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,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,

R⁹ y R¹⁰ 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(alquilo-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, -NH-C(O)-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi-C₁-C₄)₂P(=O)-;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-

halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en
hidrógeno;

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, halógenoalquilo-

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

- Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5- a 10- miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, SF₅, ciano, -CHO, nitro, oxo, alquilo-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alcoxi-C₁-C₄, ciano-alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), -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 en sí mismo 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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-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(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, en donde cuando Y es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -OH, y en donde cuando X es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁶ y R⁷ es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

DEFINICIONES

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes. Son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables.

El término "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 todos los sustituyentes opcionales que se puedan acomodar al reemplazar un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Normalmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando estén presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

Tal como se utiliza en el presente, el término "uno o más", *por ejemplo* en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la 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 usa en el presente, 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.

El término “sustituyente de anillo” significa un sustituyente unido a un anillo aromático o no aromático que reemplaza un átomo de hidrógeno disponible en el anillo.

Si un sustituyente compuesto se compone de una o más partes, *por ejemplo*, (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 guión al comienzo 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, como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, está sustituido con un sustituyente, es posible que dicho sustituyente se una 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 este documento, la posición a través de la cual un sustituyente respectivo está conectado al resto de la molécula en una estructura dibujada puede representarse mediante un signo numeral (#) o una línea discontinua en dicho sustituyente.

El término “que comprende” cuando se usa en la descripción incluye “que consiste de”.

Si dentro del presente texto se hace referencia a cualquier elemento como “tal como se menciona en el presente”, significa que puede mencionarse en cualquier parte del presente texto.

Los términos que se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "alquilo C₁-C₆" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilo-C₁-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, *por ejemplo*, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo-C₁-C₃"), *por ejemplo*, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

El término "hidroxialquilo-C₁-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el cual el término "alquilo-C₁-C₄" se define *supra*, y en el cual 1 o 2 átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo, *por ejemplo*, un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-hidroxipropan-2-il, 2-hidroxipropan-2-il, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-il, 3-hidroxio-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.

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

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

El término "halógenoalqueno-C₁-C₄" significa un grupo hidrocarburo

monovalente, saturado, lineal o ramificado en el cual el término "alquilo C₁-C₄" es como se define *supra*, y en cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Más particularmente, todos los átomos de halógeno mencionados son átomos de flúor ("fluoroalquilo-C₁-C₄"). Dicho grupo halógenoalquilo-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-il.

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

El término "halógenoalcoxi-C₁-C₄" significa un grupo alcoxi-C₁-C₄ monovalente, saturado, lineal o ramificado como se define *supra*, en cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo halógenoalcoxi-C₁-C₄ es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o pentafluoroetoxi.

El término "alquenilo-C₂-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene un doble enlace y que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Dicho grupo alquenilo-C₂-C₄ es, por ejemplo, un etenilo (o "vinilo"), un grupo prop-2-en-1-il (o "alilo"), prop-1-en-1-il, but-3-enilo, but-2-enilo, but-1-enilo, prop-1-en-2-il (o "isopropenil"), 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo o un 1-metilprop-1-enilo. Particularmente, dicho grupo es alilo.

El término "alquinilo-C₂-C₄" significa un grupo hidrocarburo monovalente lineal que contiene un triple enlace y que contiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Dicho grupo alquinilo-C₂-C₄ es, por ejemplo, un grupo un grupo

etinilo, prop-1-inil , prop-2-inil (o "propargilo"), but-1-inil , but-2-inil , but-3-inil o 1-metilprop-2-inil. Particularmente, dicho grupo alquinilo es prop-1-inil o prop-2-inil.

El término "cicloalquilo-(C₃-C₆)" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, 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, *por ejemplo* un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

El término "halógenocicloalquilo-C₃-C₆" significa un anillo de hidrocarburo monovalente, saturado, monocíclico en el cual el término "cicloalquilo C₃-C₆" es como se define *supra*, y en cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor o cloro. Dicho grupo halogenocicloalquilo-C₃-C₆ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico sustituido con uno o dos átomos de flúor o cloro, *por ejemplo*, un grupo 1-fluoro-ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, 1-clorociclopropilo, 2-clorociclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, 2,3-diclorociclopropilo, 2-fluoro-2-clorociclopropilo y 2-fluoro-3-clorociclopropilo.

El término "-NH(cicloalquilo-C₃-C₆)" o "-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆)" significa un grupo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual el término "alquilo-C₁-C₄" y el término "cicloalquilo-C₃-C₆" cada uno es como se define *supra*, por ejemplo 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.

El término "benzo-cicloalquilo-C₅-C₆" significa un anillo de hidrocarburo bicíclico monovalente en donde un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado, monovalente que contiene de 5 o 6 átomos de carbono

("cicloalquilo C₅-C₆") se anela a un anillo fenilo. Dicho grupo benzo-cicloalquilo-C₅-C₆ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo bicíclico, *por ejemplo*, un grupo indano (es decir, 2,3-dihidro-1*H*-indeno) o tetralina (es decir, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno).

El término "espirocicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo bicíclico saturado, monovalente en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono en común, y en donde dicho grupo hidrocarburo bicíclico contiene 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, es 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" significa un heterociclo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente saturado 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 en el anillo idénticos o diferentes de las series N, O y S, dicho grupo heterocicloalquilo puede unirse 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, sin limitarse al presente, puede ser un anillo de 4 miembros, como azetidinilo, oxetanilo o tietanilo, por ejemplo; o un anillo de 5 miembros, como tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxidotiolanilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo o 1,2,4-triazolidinilo, por ejemplo; o un anillo de 6 miembros, como tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo,

piperazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinanilo, por ejemplo; o un anillo de 7 miembros, como azepanilo, 1,4-diazepanilo o 1,4-oxazepanilo, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 7 miembros, como 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 8 miembros, como 5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol u 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 9 miembros, como octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina, 1,3-dihidro-isoindol, 2,3-dihidro-indol o 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan, por ejemplo; o un anillo bicíclico de 10 miembros, como decahidroquinolina o 3,4-dihidroisoquinolina, por ejemplo.

El término "heterospirocicloalquilo" significa un heterociclo saturado bicíclico con 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos en el anillo en total, en el cual los dos anillos comparten un átomo de carbono en común en el anillo, cuyo "heterospirocicloalquilo" contiene uno o dos heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes de la serie: N, O, S; es posible que dicho grupo heterospirocicloalquilo se una 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 heterospirocicloalquilo es, por ejemplo, azaspiro[2.3]hexil, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaspiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxaazaspiro[2.5]octilo, azaspiro[4.5]decilo, oxazaspiro[5.5]undecilo, diazaspiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, azaespiro[5.5]undecilo, o uno de los soportes homólogos adicionales tales como espiro[3.4]-, espiro[4.4]-, espiro[2.4]-, espiro[2.5]-, espiro[2.6]-, espiro[3.5]-, espiro[3.6]-, espiro[4.5]- y espiro[4.6].

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

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico 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 de anillo y opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos adicionales de anillo de la serie: N, O y/o S, y que está unido a través de un átomo de carbono en el anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno en el anillo (si se permite por 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, como, por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

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

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

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

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", tal como se utiliza en el presente texto, *por ejemplo*, en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C₃-C₆" o halógenocicloalquilo-C₃-C₆, significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a

6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Cuando se da una gama de valores, dicho intervalo comprende cada valor y subintervalo dentro de dicho intervalo.

Por ejemplo:

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

"C₂-C₆" comprende 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" comprende C₃, C₄, y C₃-C₄;

"C₃-C₁₀" comprende 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" comprende 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" comprende C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, y C₅-C₆;

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

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

"C₅-C₁₀" comprende 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" comprende C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-

C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ y C₉-C₁₀.

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

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

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

El término "variante isotópica" de un compuesto o un reactivo se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

El término "variante isotópica de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión "proporción no natural" significa una proporción de dicho isótopo que es superior a su abundancia natural. Las abundancias naturales de isótopos que se aplican 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 radioactivos de

hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales 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, la variante o variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio (“compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I)”). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en los que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles, por ejemplo en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos de tejidos. Estos isótopos son particularmente preferidos por la facilidad de su incorporación y detectabilidad. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{18}F o ^{11}C pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para aplicaciones de imágenes in vivo. Los compuestos que contienen deuterio y que contienen ^{13}C de la fórmula general (I) se pueden usar en análisis de espectrometría de masas en el contexto de estudios preclínicos o clínicos.

Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar generalmente mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como los descritos en los esquemas y/o ejemplos de la presente invención, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica de dicho reactivo, preferentemente por un reactivo que contiene deuterio. Según los sitios de deuteración deseados, en algunos casos se puede incorporar deuterio a partir de D_2O directamente en los compuestos o en reactivos que son útiles para sintetizar tales compuestos. El gas de deuterio es también un reactivo útil para incorporar deuterio en moléculas. La deuteración catalítica de enlaces olefínicos y enlaces acetilénicos es una ruta rápida para la incorporación de deuterio. Pueden usarse catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas

de deuterio para intercambiar directamente deuterio por hidrógeno en grupos funcionales que contienen hidrocarburos. Una variedad de reactivos deuterados y bloques de construcción sintéticos están comercialmente disponibles en empresas tales como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU. y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, EE.UU. La expresión "compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I)" se define como un compuesto de la fórmula general (I), en la cual uno o más átomo(s) de hidrógeno está(n) sustituido(s) por uno o más átomos de deuterio y en la cual la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Particularmente, en un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I) la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es mayor que el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente mayor que el 90%, 95%, 96% o 97%, e incluso más preferentemente mayor que el 98% o 99% en dichas posiciones. 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 la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (tales como por ejemplo la acidez [CL Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], basicidad [CL Perrin et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 9641], lipofilia [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 relación de compuesto precursor a metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Dichos cambios pueden dar lugar a ciertas ventajas terapéuticas y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Se han informado tasas reducidas de metabolismo y cambio metabólico, donde cambia la proporción de metabolitos (AE Mutlib

et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al fármaco precursor y metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito no deseado o tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo Nevirapina: AM Sharma y col., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410 Efavirenz: AE 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, aumenta la vida media biológica del compuesto. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos reducidos y niveles mínimos incrementados. Esto podría generar efectos secundarios menores y una 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 de deuterio. Incluso se han informado otros casos en los que los índices reducidos de metabolismo resultan en un aumento de la exposición del fármaco sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos de dosificación reducidos (por ejemplo, menor número de dosis o dosis menores para conseguir el efecto deseado) y/o pueden producir cargas de metabolitos más bajas.

Un compuesto de la fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos anteriormente descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos que contienen deuterio de

la fórmula general (I) que tienen un cierto patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En particular, los átomos de deuterio de compuestos que contienen deuterio de la fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y o están ubicados en aquellas posiciones del compuesto de la fórmula general (I), que son sitios de ataque para metabolizar enzimas tales como por ejemplo citocromo P₄₅₀.

En los casos en los que se utiliza en el presente la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se ha de considerar que significa también el singular, compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato y similar.

La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" significa un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y 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 lugar a mezclas racémicas en el caso de un único centro asimétrico y en mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, es posible que la asimetría esté también presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Se prefieren aquellos compuestos que producen la actividad biológica más deseable. También, dentro del alcance de la presente invención, se incluyen isómeros, estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separadas, puras o parcialmente purificadas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se prefieren aquellos isómeros que producen la actividad biológica más deseable. Estos isómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los compuestos de esta invención también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Entre los ejemplos de ácidos apropiados se incluyen ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (*por ejemplo*, columnas de HPLC usando una fase quiral), con o sin derivatización convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC adecuadas que utilizan una fase quiral están comercialmente disponibles, tales como aquellas fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, por ejemplo, entre muchos otros, seleccionables de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención también pueden obtenerse por síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos. Con el fin de distinguir diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Normas IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. *Por ejemplo*, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un patrón de sustitución que genere como resultado un resto α -CH en el pirazol bicíclico que tenga una acidez de C-H aumentada puede existir como un tautómero, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un 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. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En

el caso de solvatos estequiométricos, *por ejemplo* un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, *por ejemplo* en forma de una base libre, o en forma de un ácido libre, o en forma de un zwitterión o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia, o usada, *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 inorgánico u orgánico 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 suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o "ácido mineral", tal como ácido clorhídrico, hidrobromico, hidroiodico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, 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, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftóico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pivalico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico,

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

Además, otra sal adecuada 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 amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-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-butanetriol, o una sal con un ión de amonio cuaternario que tiene 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 técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de los procedimientos 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 invención con la base apropiada por una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas, 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, según se obtiene mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, en la mayoría de los casos, resulta desconocido.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos a nombres químicos o fórmulas estructurales relativas a sales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na⁺", por ejemplo, significan una forma de sal, cuya estequiometría no está especificada.

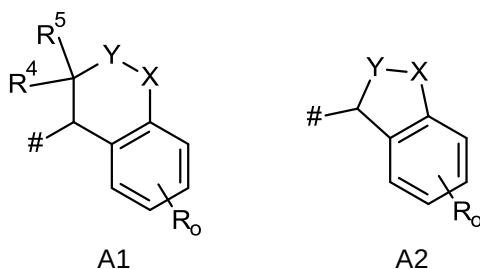
Esto aplica análogamente a los casos en que se han obtenido productos intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con composición estequiométrica desconocida (si se define).

Adicionalmente, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sean polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

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

De acuerdo con un segundo modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

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, halógenoalcoxi-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 CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷, o

X, Y forman conjuntamente un miembro del anillo seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁸-, -S(O)-NR⁸-, -SO₂-NR⁸- y -SO₂-O-,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenocicloalquilo-C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-C₁-C₄-alquilo, -NH-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, NH₂-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-NH-alquilo-C₁-C₄-, (alquilo-C₁-C₄)₂N-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenil-C₁-C₄-alquilo, opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆);

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

alquilo-C₁-C₆, 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 por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂,

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

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

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

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

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,

R⁹ y R¹⁰ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi-C₁-C₄)₂P(=O)-;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-

halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -

SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno;

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

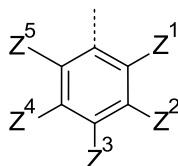
heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, -COOH, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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



(Q1)

en la cual:

Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF₅, ciano, -CHO, nitro, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alcoxi-C₁-C₄, ciano-alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), -NH-SO₂-(alquilo-C₁-C₄-alkyl), -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 en sí mismo 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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-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(halógenoalquilo-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 de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

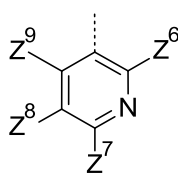
Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF₅, ciano, CHO, nitro, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alcoxi-C₁-C₄, ciano-alcoxi-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalcoxi-C₁-C₄ 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), -NH-SO₂-(alquilo-C₁-C₄), -N(SO₂-[alquilo-C₁-C₄])(alquilo-C₁-C₄), (alcoxiimino-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 en sí mismo 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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-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(halógenoalquilo-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 de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z^1 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF_5 , ciano, CHO, nitro, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 , ciano-alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), -NH-SO₂-(alquilo- C_1-C_4), -N(SO₂-[alquilo- C_1-C_4])(alquilo- C_1-C_4), (alcoxiimino- C_1-C_4)-alquilo- C_1-C_4 , 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- C_1-C_4), CH₂-NH(alquilo- C_1-C_4), -CH₂-N(alquilo- C_1-C_4)₂, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que en sí mismo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, -CH₂-S-(alquilo- C_1-C_4), -CH₂-S(O)-(alquilo- C_1-C_4), -CH₂-SO₂-(alquilo- C_1-C_4), -S-(alquilo- C_1-C_4), -S(O)-(alquilo- C_1-C_4), -SO₂-(alquilo- C_1-C_4), -S-(halógenoalquilo- C_1-C_4) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo- C_1-C_4) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo- C_1-C_4) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -CONH(alquilo- C_1-C_4), -CONH(cicloalquilo- C_3-C_6), -NHCO(alquilo- C_1-C_4), -NHCO(cicloalquilo- C_3-C_6), -NHCO(halógenoalquilo- C_1-C_4) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o Q es un anillo de piridina de la fórmula (Q2)

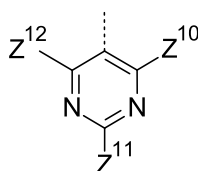


(Q2)

en la cual:

Z^6 , Z^7 , Z^8 y Z^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, o

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

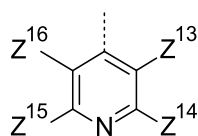


(Q3)

en la cual:

Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, o

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



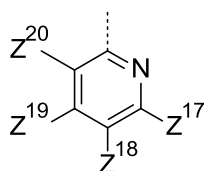
(Q4)

en la cual:

Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} y Z^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo- C_1-C_4 , NH_2 , -

NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -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 heteroarilo se conecta al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

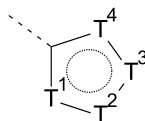


(Q5)

en la cual:

Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), o

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

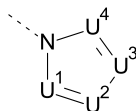


(Q6)

en la cual:

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

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



(Q7)

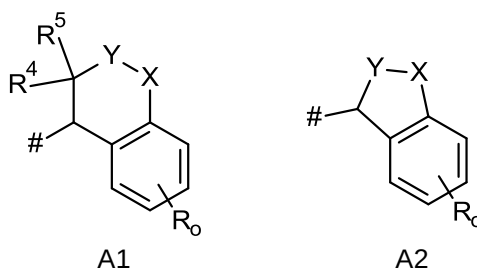
en la cual:

$U^1 - U^4$ 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 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, en donde cuando Y es O, S o N- R^8 , ninguno de R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es -OH, y en donde cuando X es O, S o N- R^8 , ninguno de R^6 y R^7 es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los

mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con un tercer modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

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, halógenoalcoxi-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 CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷, o

X, Y forman conjuntamente un miembro del anillo seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁸-, -S(O)-NR⁸-, -SO₂-NR⁸- y -SO₂-O-,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenocicloalquilo-C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-C₁-C₄-alquilo, -NH-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, NH₂-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-

C₁-C₄-NH-alquilo-C₁-C₄-, (alquilo-C₁-C₄)₂N-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆);
-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

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

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

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5

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

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,

R⁹ y R¹⁰ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi-C₁-C₄)₂P(=O)-;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de

halógeno,

R¹¹ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,

ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

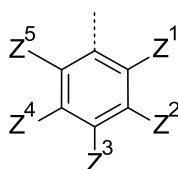
heterociclil-alquilo-C₁-C₄, donde el sustituyente heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente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

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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



(Q1)

en la cual:

Z¹, Z², Z³, Z⁴, y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ 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

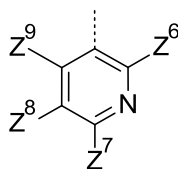
Z¹ y Z² forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y

Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxi- $C_1-C_4-C(O)-$, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

Z^1 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

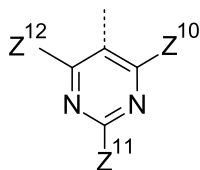


(Q2)

en la cual:

Z^6 , Z^7 , Z^8 y Z^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, o

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

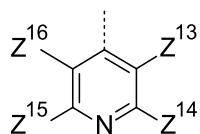


(Q3)

en la cual:

Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, o

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



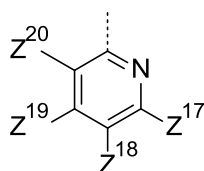
(Q4)

en la cual:

Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} y Z^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo- C_1-C_4 , NH_2 , $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-NH-CO-\text{alquilo-}C_1-C_4$ 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 heteroarilo se conecta al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OH$, oxo, tiono, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo-

C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

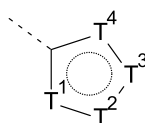


(Q5)

en la cual:

Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), o

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

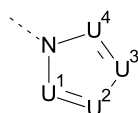


(Q6)

en la cual:

T¹ – T⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z²¹ y N-Z²², en donde no más de uno de T¹ – T⁴ es O, no más de uno de T¹ – T⁴ es S, no más de uno de T¹ – T⁴ es N-Z²², y en donde cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que

tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄, y cada Z²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-cicloalquilo-C₃-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, o Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de la fórmula (Q7)



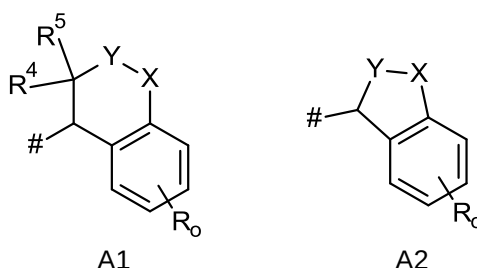
(Q7)

en la cual:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, en donde cuando Y es O, S o N-R⁸, R⁴ no es -OH, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con un cuarto modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1

a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR^6R^7 , O, S, y N-R^8 , en donde al menos uno de X e Y es CR^6R^7 ,

G es S, O, N-R^8

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno- $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquino- $\text{C}_3\text{-C}_4$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_3$, ciano-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxi- C(O)- , $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C(O)-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{C(O)-NH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{C(O)-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)(\text{cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6)$;
 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

$-\text{OR}^{11}$;

$-\text{SR}^{12}$, $-\text{S(O)R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno- $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalqueno- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquino- $\text{C}_2\text{-C}_4$ o fenil-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, ciano, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ - C(O)- , $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C(O)-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)_2$, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{NH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)(\text{cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{S-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S(O)-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S-halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $-\text{SO}_2\text{-halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4$ 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 de el 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxi-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-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,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alcoxi-C₁-C₄;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-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, -OH, oxo, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de

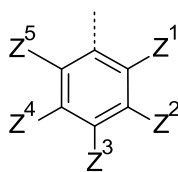
1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆; y heterociclíl-alquilo-C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclílo se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido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

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno;

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclíl-alquilo-C₁-C₄, en donde el sustituyente heterociclílo 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, 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, $-S(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-S(O)(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-SO_2(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, o

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

Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxi- $C_1-C_4-C(O)-$, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

Z^1 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

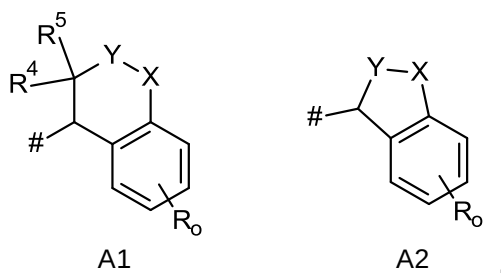
en donde cuando Y es O, S o $N-R^8$, R^4 no es $-OH$,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o

una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un quinto modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0 o 1,

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

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸,

Y es CR⁶R⁷,

G es S, O, N-R⁸

R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno,

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄ o cicloalquenilo-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 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo-C₁-C₄,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-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,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alcoxi-C₁-C₄;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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-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 independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, oxo, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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,

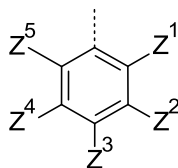
R¹² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

alquilo-C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y

un heteroarilo de 6 miembros,

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

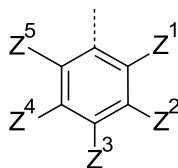
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

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

Un aspecto adicional de la presente invención abarca los compuestos de la fórmula general (I) *supra*, en donde G, A, R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado que se define en cualquiera de los modos de realización anteriores y

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

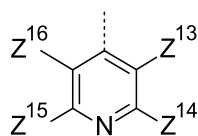
Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

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

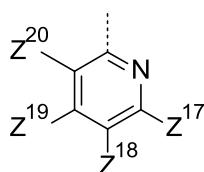


(Q4)

en la cual:

Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} y Z^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , hidroxialquilo- C_1-C_4 , NH_2 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH-CO-alquilo- C_1-C_4 , 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 heteroarilo se conecta al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, oxo, tiono, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o Q es un anillo de piridina de la fórmula (Q5)



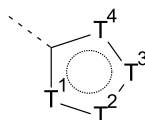
(Q5)

en la cual:

Z¹⁷, Z¹⁸, y Z¹⁹ son hidrógeno, y

Z²⁰ es halógeno, o

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

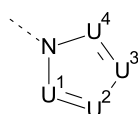


(Q6)

en la cual:

T¹ – T⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z²¹ y N-Z²², en donde no más de uno de T¹ – T⁴ es O, no más de uno de T¹ – T⁴ es S, no más de uno de T¹ – T⁴ es N-Z²², y en donde cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄, y cada Z²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-cicloalquilo-C₃-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, o Q es un heterociclo aromático de 5 miembros de la fórmula (Q7)



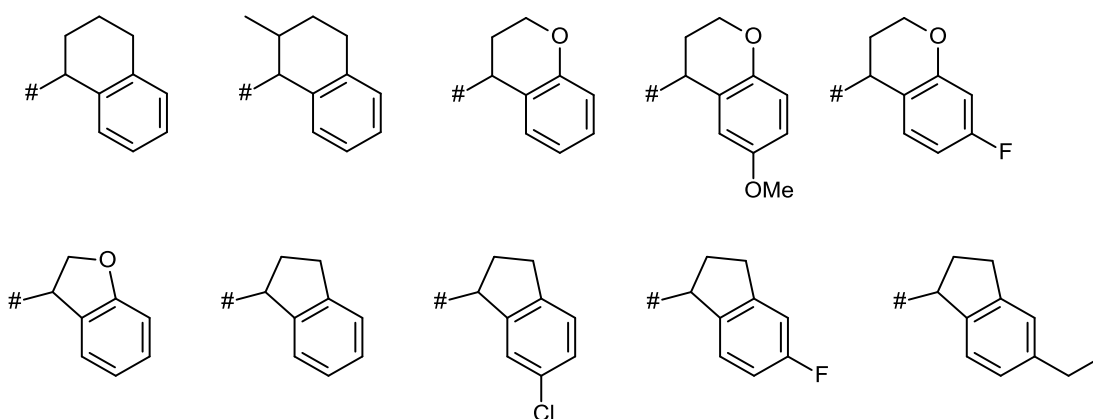
(Q7)

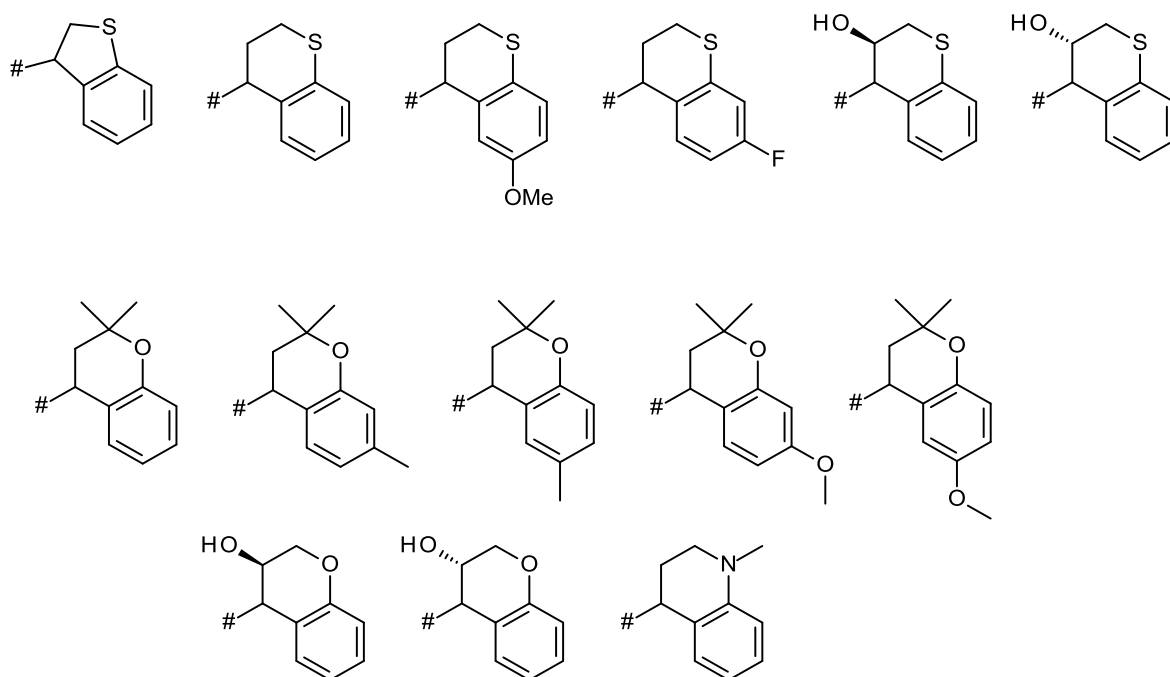
en la cual:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

De acuerdo con un sexto modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en





,

G es S, O, N-R⁸

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

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

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, 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,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metil), 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)-;

heterociclil-metilo, heterociclil-etilo, en donde el sustituyente heterociclilo 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;

2,3-dihidro-1H-indeno, y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en

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

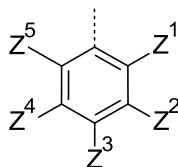
un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

R^{12} 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 fenilo sustituido de la fórmula (Q1)



(Q1)

en la cual:

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(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(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,

Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,

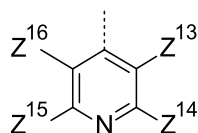
alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

De acuerdo con un séptimo modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

G, A, R¹, R² y R³ tienen el significado según se define para el sexto modo realización del primer aspecto *supra*, y en donde

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

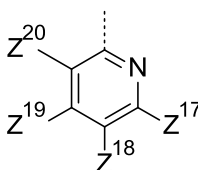


(Q4)

en la cual:

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 la fórmula (Q5)



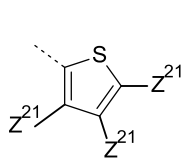
(Q5)

en la cual:

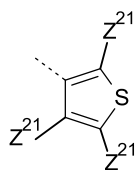
Z¹⁷, Z¹⁸, y Z¹⁹ son hidrógeno, y

Z²⁰ es flúor, cloro, o

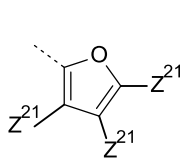
Q se selecciona del grupo que consiste en



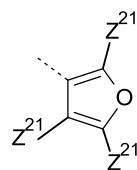
(Q6-1)



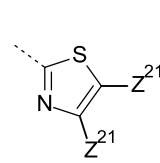
(Q6-2)



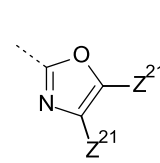
(Q6-3)



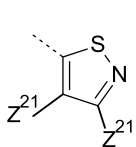
(Q6-4)



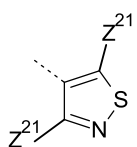
(Q6-5)



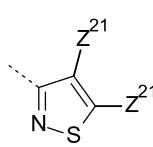
(Q6-6)



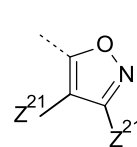
(Q6-7)



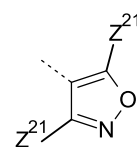
(Q6-8)



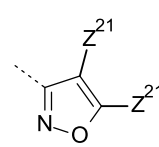
(Q6-9)



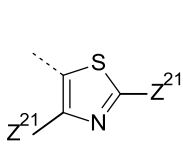
(Q6-10)



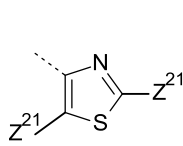
(Q6-11)



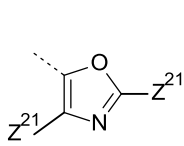
(Q6-12)



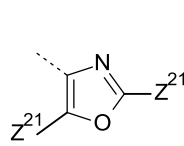
(Q6-13)



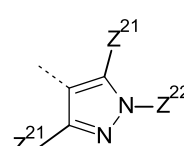
(Q6-14)



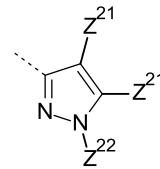
(Q6-15)



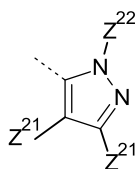
(Q6-16)



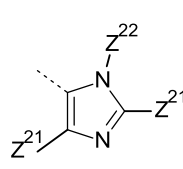
(Q6-17)



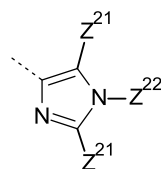
(Q6-18)



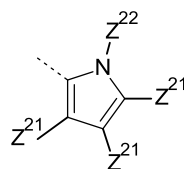
(Q6-19)



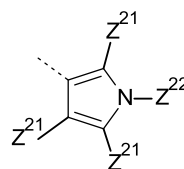
(Q6-20)



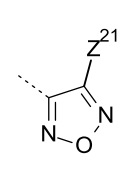
(Q6-21)



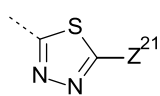
(Q6-22)



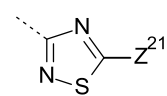
(Q6-23)



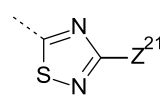
(Q6-24)



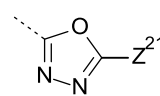
(Q6-25)



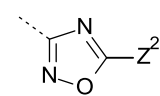
(Q6-26)



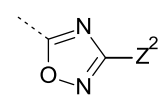
(Q6-27)



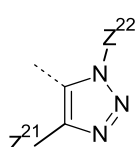
(Q6-28)



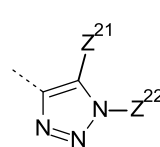
(Q6-29)



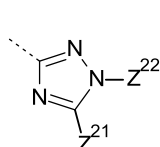
(Q6-30)



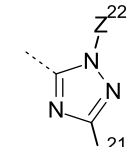
(Q6-31)



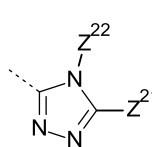
(Q6-32)



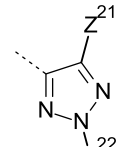
(Q6-33)



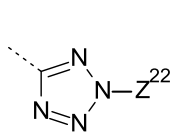
(Q6-34)



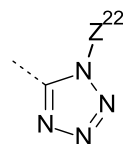
(Q6-35)



(Q6-36)



(Q6-37)



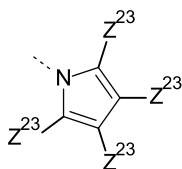
(Q6-38)

en la cual:

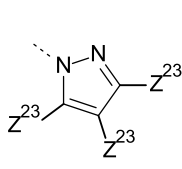
cada Z^{21} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y

Z^{22} es hidrógeno, metilo, o

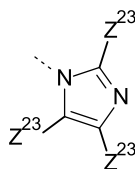
Q se selecciona del grupo que consiste en



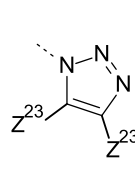
(Q7-1)



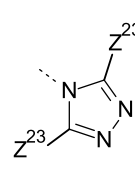
(Q7-2)



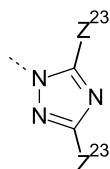
(Q7-3)



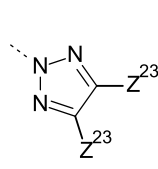
(Q7-4)



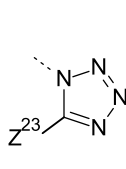
(Q7-5)



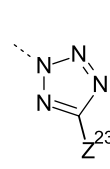
(Q7-6)



(Q7-7)



(Q7-8)

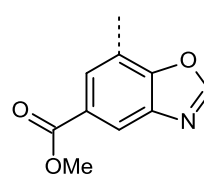
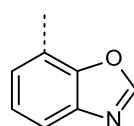
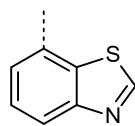
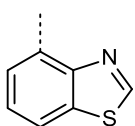
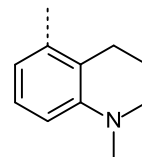
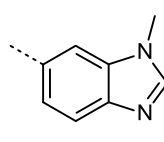
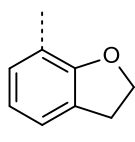
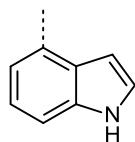


(Q7-9)

en la cual:

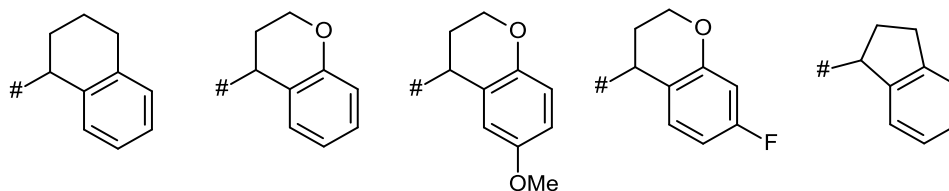
cada Z^{23} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, o

Q se selecciona del grupo que consiste en

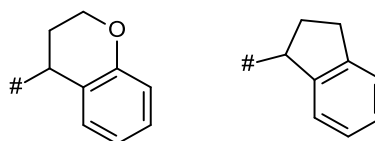


y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización alternativo del sexto y séptimo modo de realización del primer aspecto de la presente invención *supra*, A se selecciona del grupo que consiste en:

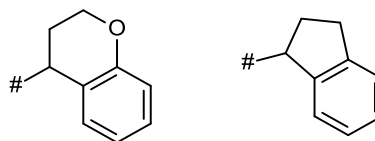


En otro modo de realización alternativo del sexto y séptimo modo de realización del primer aspecto de la presente invención *supra*, A se selecciona del grupo que consiste en:



De acuerdo con un octavo modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en



G es S, O, NH, o N-CH₃

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

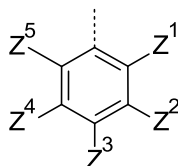
-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,
trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor,
metilo, metoxi y trifluorometilo,

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



(Q1)

en la cual:

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
metilo y metoxi,

Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH,
metilo, etilo, metoxi, etoxi, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, trifluorometilo,
trifluorometoxi,

Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
metilo, metoxi, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂,

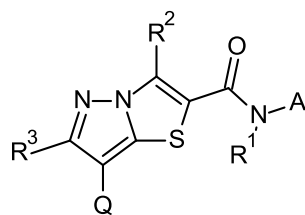
Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
metilo y metoxi,

Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
metilo y metoxi,

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

De acuerdo con un noveno modo de realización del primer aspecto, la
presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en
la cual:

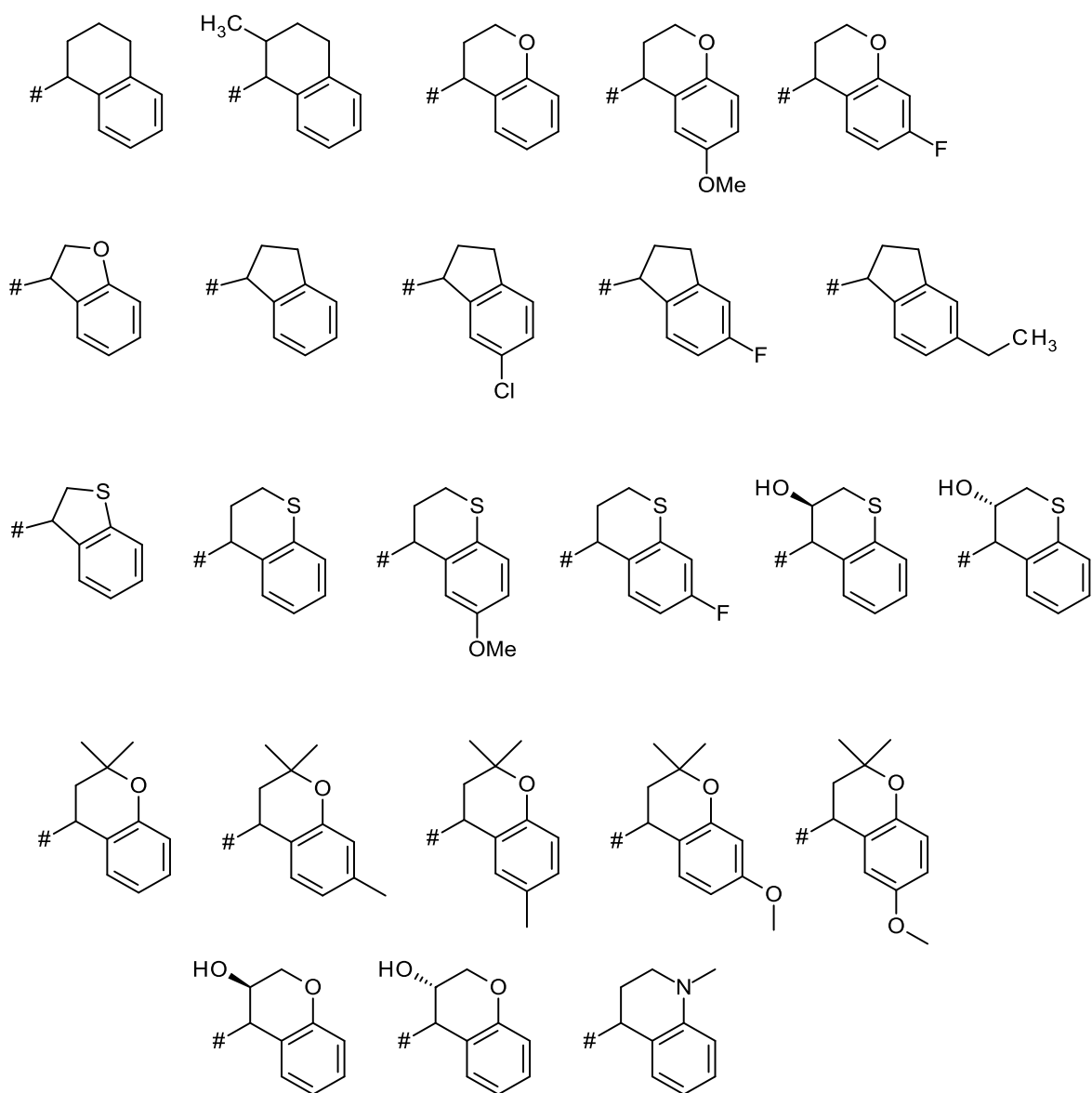
G es S, que forma compuestos de la fórmula general (II)



(II)

en donde

A se selecciona del grupo que consiste en



R¹ es hidrógeno o metilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

metoxi,

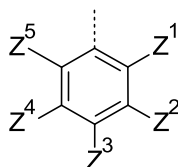
metilo, etilo, propilo, isopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor,

metilo, metoxi y trifluorometilo,

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

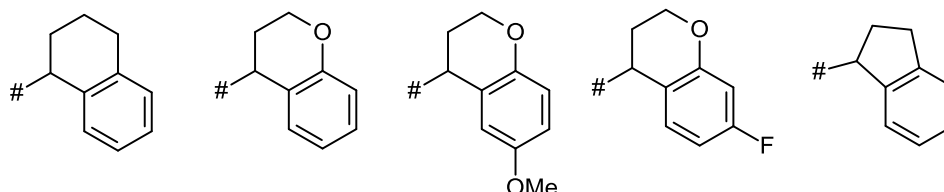
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

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

De acuerdo con un décimo modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 es hidrógeno o metilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

metoxi,

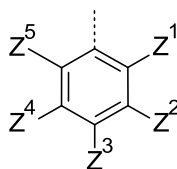
metilo, etilo, propilo, isopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor,

metilo, metoxi y trifluorometilo,

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, - N(alquilo- C_1-C_4)₂, - halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

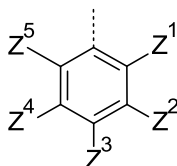
Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

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

mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización alternativo del noveno y décimo modo de realización del primer aspecto de la presente invención *supra*,

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

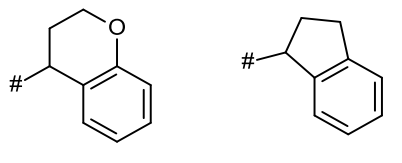
Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 .

De acuerdo con un décimo primer modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en

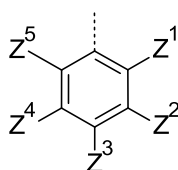


R^1 es hidrógeno,

R^2 es isopropilo,

R^3 es metilo,

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, y

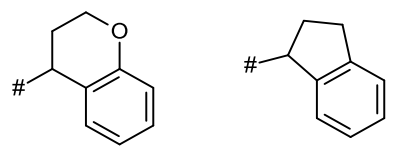
Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, - $N(CH_3)_2$, trifluorometilo y trifluorometoxi,

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

Otros modos de realización del primer aspecto de la presente invención:

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 es hidrógeno o metilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor,

-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

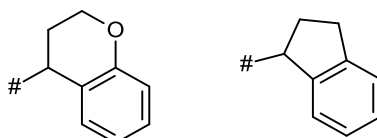
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 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 sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en



R¹ es hidrógeno o metilo,

R² es hidrógeno o isopropilo,

R³ es hidrógeno o metilo,

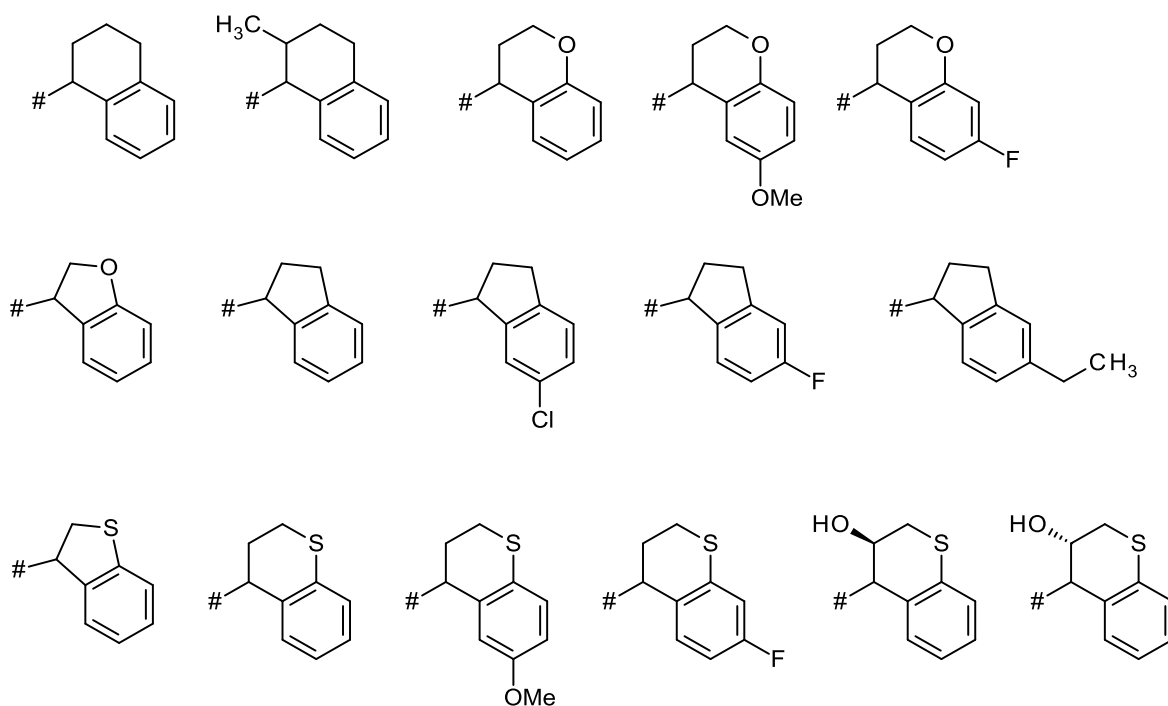
Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los

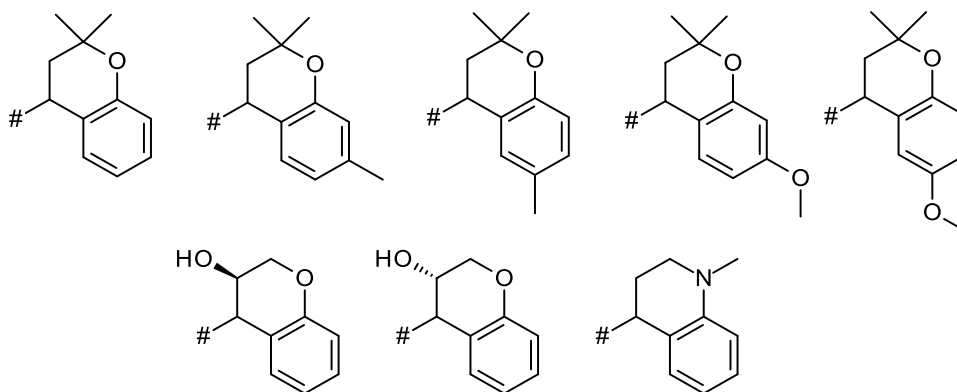
mismos, y mezclas de los mismos.

En un modo de realización adicional, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, en la cual G es S, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en

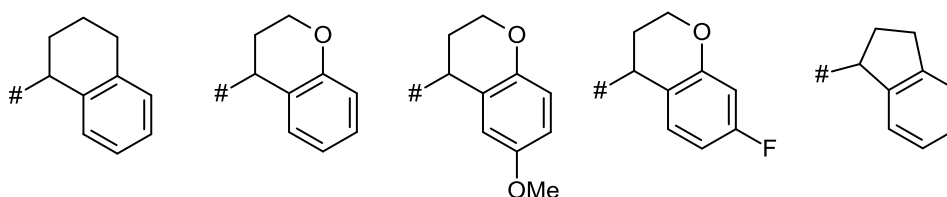




y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

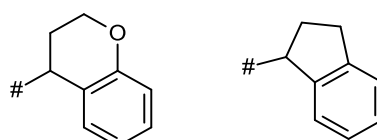
A se selecciona del grupo que consiste en



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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en



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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

R^1 es hidrógeno o alquilo- C_1-C_4 , como preferentemente metilo, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno,

$-NR^9R^{10}$;

$-OR^{11}$;

$-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$;

alquilo- C_1-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 , alqueno- C_2-C_4 o cicloalqueno- C_3-C_6 , 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- $C_1-C_4-C(O)-$ y $-C(O)-NH_2$; 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, $-OH$, oxo, $-COOH$, alcoxi- $C_1-C_4-C(O)-$, $-C(O)-NH_2$, alquilo- C_1-C_4 , alquilo- $C_1-C_4-C(O)-$, halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi-alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 -alquilo- C_1-C_4 , $-NH_2$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$ y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

$-NR^9R^{10}$;

$-OR^{11}$;

$-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$;

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

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno,

$-NR^9R^{10}$,

alcoxi-C₁-C₄,

alquilo-C₁-C₄,

halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y

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

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

en donde R² se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno e isopropilo,

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

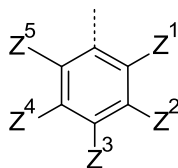
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi y trifluorometilo,

en donde R³ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

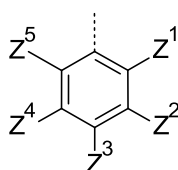
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, trifluorometilo, trifluorometoxi,

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂,

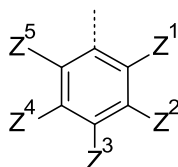
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

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

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

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



(Q1)

en la cual:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -N(CH₃)₂, trifluorometilo y trifluorometoxi,

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro,

Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro,

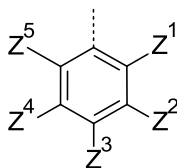
Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro,

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

mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

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



(Q1)

en la cual:

Z¹, Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, y

Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -N(CH₃)₂, trifluorometilo y trifluorometoxi, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 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 sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

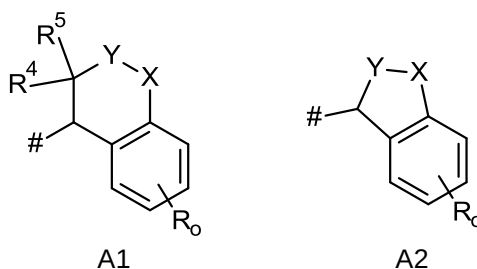
En otros modos de realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) o (II), *supra*, en la cual:

Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2,3,4-trifluorofenilo,

2,3,5-triclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-(dimetilamino)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I), *supra*, en la cual:

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,

G es S, O, NH, o N-CH₃

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁶R⁷ y O, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄, y

R⁵ es hidrógeno,

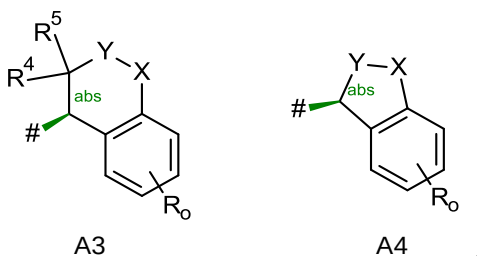
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄, en donde cuando Y es O, R⁴ no es -OH,

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

En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I), *supra*, en la cual

A es A3 o A4



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

En particular, en un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca combinaciones de dos o más de los modos de realización mencionados anteriormente bajo el encabezamiento "modos de realización adicionales del primer aspecto de la presente invención".

La presente invención abarca cualquier subcombinación dentro de cualquier modo de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I) o (II), *supra*.

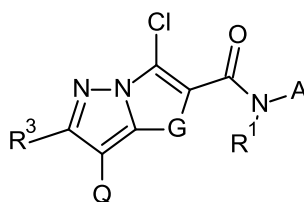
La presente invención abarca los compuestos de la fórmula general (I) y (II) que se divulgan en la Sección de Ejemplos del presente texto, *infra*.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y (II) pueden elaborarse de acuerdo con el esquema 1 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 la fórmula general (I) y (II) de la invención y no pretenden ser restrictivos. Queda claro para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en el esquema 1 se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en estos esquemas, por lo tanto, no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, Q, A, R¹, R², o R³ 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 técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{era} edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores.

A continuación, en el esquema 1 se describen diversas rutas para la preparación de compuestos de la fórmula general (I).

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como define *supra*,

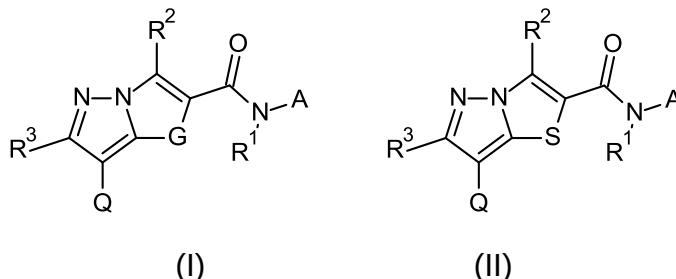
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1F**:



1F,

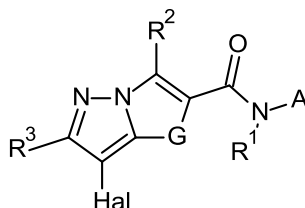
en la cual R² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁹R¹⁰, -OR¹¹, y -SR¹², en la cual R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen *supra*.

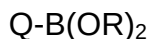
De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1T**:



1T,

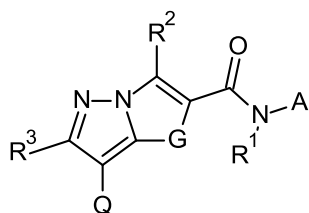
en la cual G, A, R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra* y en la cual Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,

para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1H**:

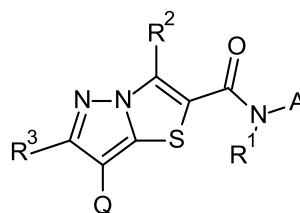


1H,

en la cual Q es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



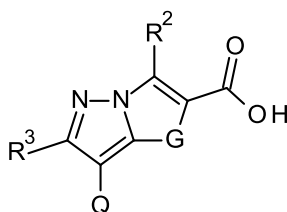
(I)



(II)

en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen *supra*.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1W**:



1W,

en la cual G, Q, R² y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) según se define *supra*,

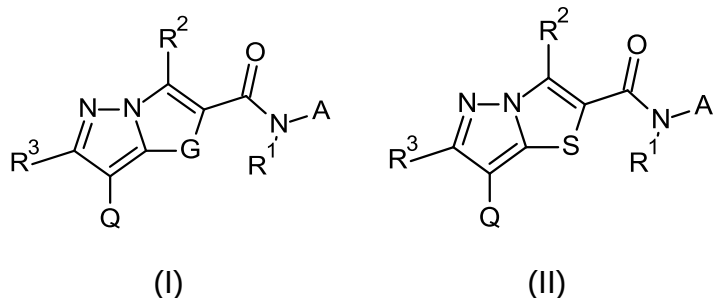
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1M**:



1M,

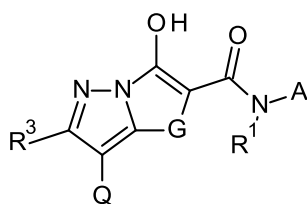
en la cual R¹ y A son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen *supra*.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1X**:



1X,

en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) según se define *supra*,

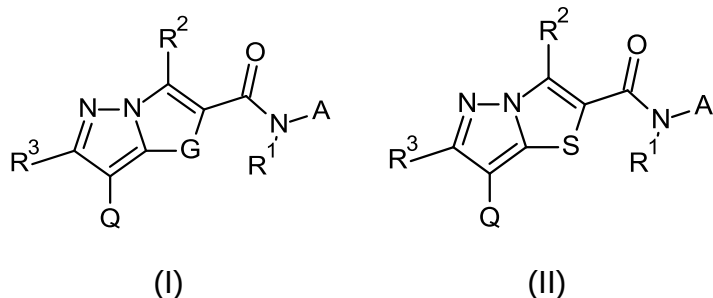
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1Y**:



1Y,

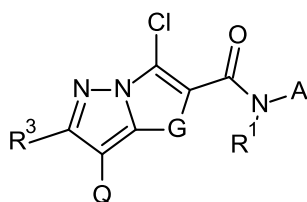
en la cual R² es alcoxi-C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido según se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define *supra* y R² es alcoxi-C¹-C⁴ que está opcionalmente sustituido según se define *supra*.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

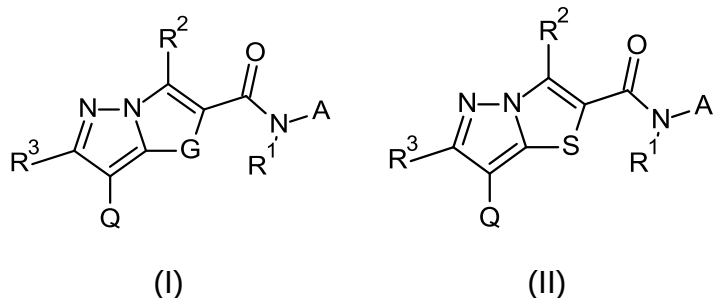
en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,

para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **2A**:

 $R^2_{\text{Met-X}}$

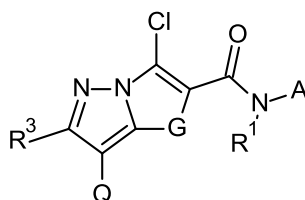
2A,

en la cual R^2 es 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 define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) según se define *supra*, Met es magnesio o zinc, y X es cloro, bromo o yodo, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define *supra* y R² es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄, cicloalquenilo-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define *supra*.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención abarca procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se ha definido *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

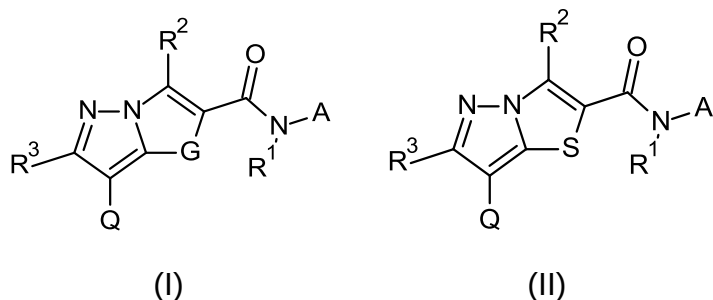
en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,

para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1F**:



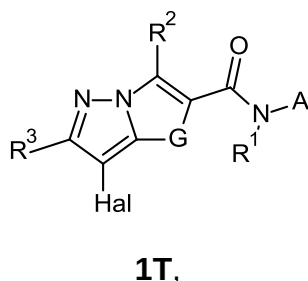
1F,

en la cual R² se selecciona del grupo que consiste en -NR⁹R¹⁰, -OR¹¹, y -SR¹², en la cual R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):

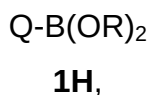


en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se define *supra*,
luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o
solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o
(ii) bases o ácidos.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del tercer aspecto, la
presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de
la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos
comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula
general **1T**:

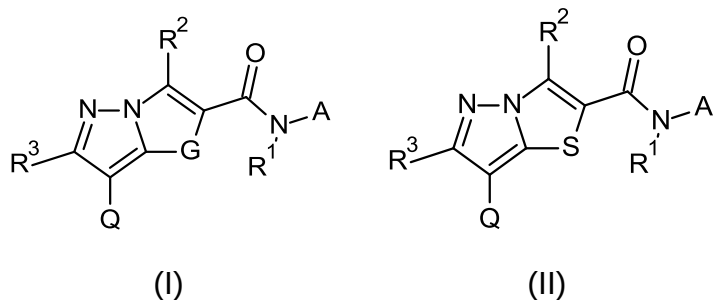


en la cual G, A, R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de la
fórmula general (I) y (II) como se define *supra* y en la cual Hal es
halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1H**:



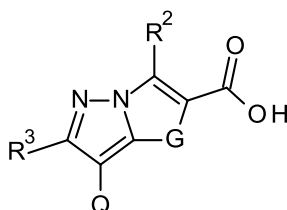
en la cual Q es como se define para el compuesto de la fórmula general
(I) como se define *supra*, y cada R puede ser individualmente H o Me o
ambos R son pinacolato,
proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de

la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen *supra*, luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del tercer aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1W**:



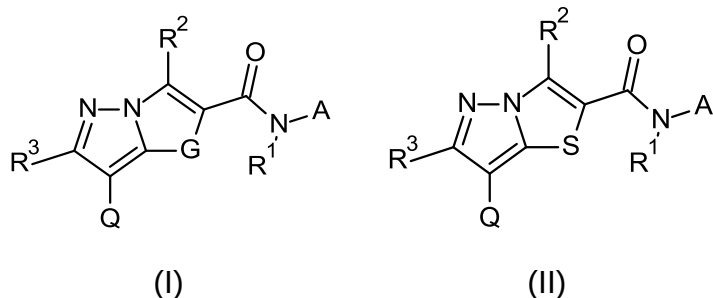
1W,

en la cual G, Q, R² y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) según se define *supra*, para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1M**:



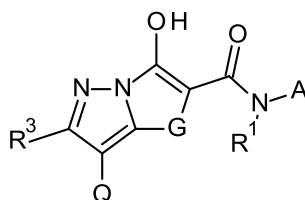
1M,

en la cual R¹ y A son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



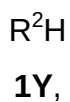
en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se define *supra*,
luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o
solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o
(ii) bases o ácidos.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del tercer aspecto, la
presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de
la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos
comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula
general **1X**:

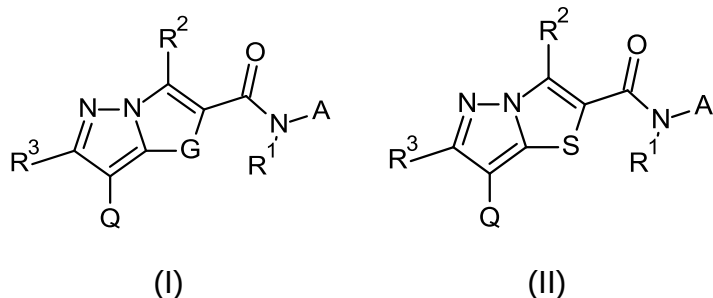


1X,

en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la
fórmula general (I) y (II) como se define *supra*,
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1Y**:

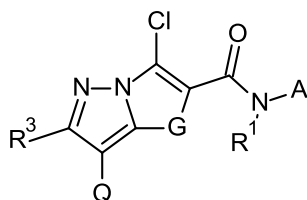


en la cual R² es alcoxi-C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido según se
define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define
supra,
proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de
la fórmula general (II):



en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define *supra* y R² es alcoxi-C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido según se define *supra*, luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

De acuerdo con un modo de realización alternativo del tercer aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

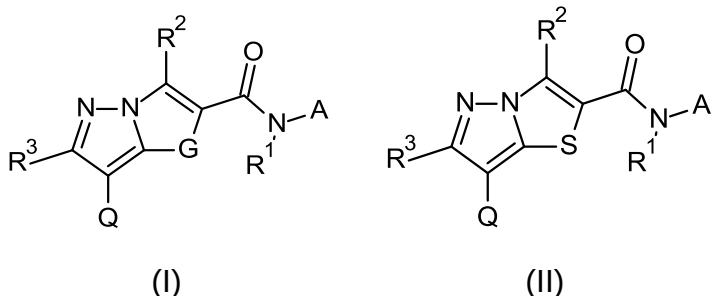
en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) como se define *supra*, para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **2A**:



2A,

en la cual R² es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄, cicloalquenilo-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) según se define *supra*, Met es magnesio o zinc, y X es cloro, bromo o yodo,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I), o si G es S de la fórmula general (II):



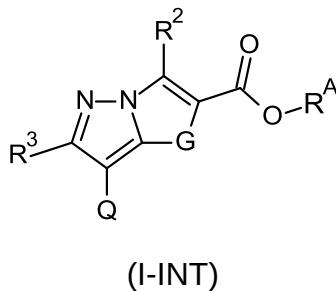
en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define *supra* y R² es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄, cicloalquenilo-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define *supra*,

luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

La presente invención abarca procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención de la fórmula general (I) y (II), dichos procedimientos comprenden las etapas descritas en la Sección Experimental del presente.

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

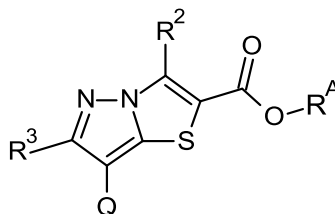
Particularmente, la invención abarca los compuestos intermedios de la fórmula general (I-INT):



en donde G es como se define para el compuesto de la fórmula general (I)

y (II) *supra*,

o cuando G = S de la fórmula general (II-INT):



(II-INT)

en donde en las fórmulas (I-INT) y (II-INT) *supra*

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

Q es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*, y

R^A es H o alquilo-C₁-C₄,

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

Particularmente, la invención también abarca los compuestos intermedios de la fórmula general (II-INT) *supra*, en la cual:

Q es hidrógeno o halógeno, y

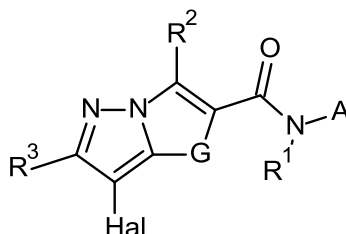
R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*, y

R^A es H o alquilo-C₁-C₄;

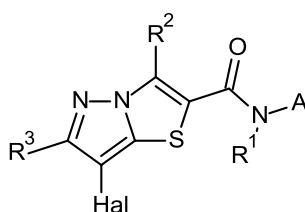
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Particularmente, la invención abarca también los compuestos intermedios de la fórmula general (III-INT):



(III-INT)

en donde G es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,
o cuando G = S de la fórmula general (IV-INT):



(IV-INT)

en el cual

Hal es halógeno como se define *supra*, y

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄ y cicloalquilo-C₃-C₆ o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*, y

R¹ y A son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*;

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

Más particularmente, la invención también abarca los compuestos

intermedios de la fórmula general (III-INT) o (IV-INT) *supra*, en la cual:

Hal es halógeno como se define *supra*, y

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆,

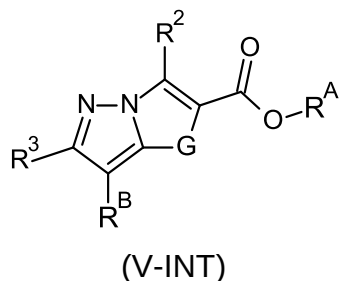
R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, y cicloalquilo-C₃-C₆, y

R¹ y A son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*;

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

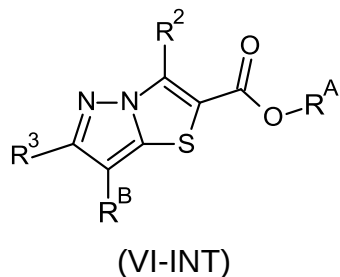
Particularmente preferidos entre los intermedios (III-INT) y (IV-INT) *supra* son aquellos de acuerdo con la fórmula (IV-INT) *supra*.

Particularmente, la invención también abarca los compuestos intermedios de la fórmula general (V-INT):



en donde G es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

o cuando G = S de la fórmula general (VI-INT):



en donde en las fórmulas (V-INT) y (VI-INT) *supra*

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y cicloalquilo- C_3-C_6 o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R^A es H o alquilo- C_1-C_4 , y

R^B es H o halógeno,

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

Particularmente, la invención también abarca los compuestos intermedios de la fórmula general (VI-INT) *supra*, en la cual:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y cicloalquilo- C_3-C_6 o como se define para el compuesto de la fórmula general (I) y (II) *supra*,

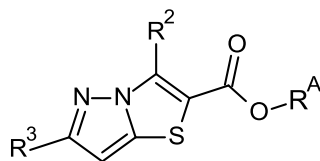
R^A es H o alquilo- C_1-C_4 , y

R^B es H o halógeno,

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

Muy particularmente, la invención abarca también los siguientes compuestos intermedios y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos:

Intermedio de la fórmula (VI-INT-1):



(VI-INT-1)

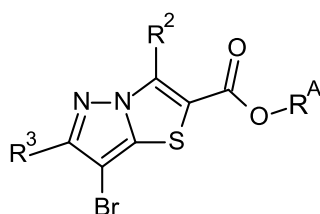
en el cual

R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y *t*-butilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 , y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , y cicloalquilo- C_3-C_6 .

Intermedio de la fórmula (VI-INT-2):



(VI-INT-2)

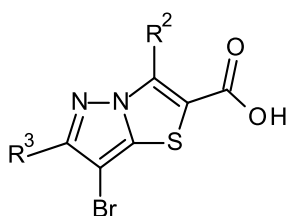
en el cual

R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y *t*-butilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 , y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , y cicloalquilo- C_3-C_6 .

Intermedio de la fórmula (VI-INT-3):



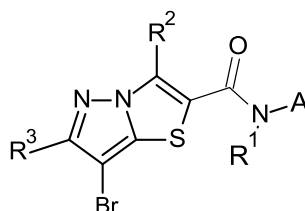
(VI-INT-3)

en el cual

R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 , y

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, y cicloalquilo-C₃-C₆.

Intermedio de la fórmula (IV-INT-1):



(IV-INT-1)

en el cual

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y cicloalquilo-C₃-C₆,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₄, y cicloalquilo-C₃-C₆, y

A y R¹ son como se define *supra*.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención abarca el uso de dichos compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) y (II), según se define *supra*.

Particularmente, la invención abarca el uso de compuestos intermedios de las fórmulas generales (II-INT), (IV-INT) y (VI-INT) *supra*, más particularmente de las fórmulas generales (VI-INT-1), (VI-INT-2), (VI-INT-3) y (IV-INT-1) *supra* para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) y (II) como se define *supra*.

La presente invención abarca los compuestos intermedios que se describen en la Sección de Ejemplos del presente texto, *infra*.

Los compuestos de la 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, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

De manera similar, cualquier sal de un compuesto de la fórmula general (I) y (II) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) y (II) de la presente invención demuestran un espectro farmacológico valioso de acción, que no se pudo predecir. 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 infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente, infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos en humanos y animales.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el control, tratamiento y/o prevención de infecciones por helmintos, en particular infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales. Este procedimiento comprende administrar en un mamífero que lo necesite una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster de los mismos; lo cual resulta eficaz para tratar el trastorno.

En un aspecto alternativo, este procedimiento comprende administrar a aves, principalmente aves de jaula o en particular aves de corral, que lo necesiten, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster de la misma; lo cual resulta eficaz para tratar el trastorno.

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

en particular de los helmintos.

El ganado agrícola incluye, por ejemplo, mamíferos, como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, renos, gamos, y en particular ganado bovino y ganado porcino; o aves de corral, como pavos, patos, gansos y, en particular, pollos; o peces o crustáceos, por ejemplo en acuicultura, o según sea el caso, insectos, como por ejemplo abejas.

Los animales domésticos incluyen, por ejemplo, mamíferos, como hámsters, conejillos de Indias, ratas, ratones, chinchillas, hurones o en particular perros, gatos; pájaros enjaulados; reptiles; anfibios o peces de acuario.

La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de infecciones por helmintos, particularmente infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en animales, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento se usa convencionalmente, *por ejemplo*, en el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, como una infección por nematodos. En particular, y particularmente en el campo de la sanidad animal o veterinaria, el término "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico, metafiláctico o terapéutico.

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

Ejemplos de helmintos incluyen, entre otros:

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

Cestodos: del orden de los *Polymorphida*, por ejemplo: *Bothridium* spp.,

Diphyllbothrium 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.

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

Nematodos: del orden de la *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.

del orden de los *Rhabditina*, por ejemplo: *Aelurostrongylus* spp., *Amidostomum* spp., *Ancylostoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Bronchonema* spp., *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Cooperia* spp., *Cooperioides* spp., *Crenosoma* spp., *Cyathostomum* spp., *Cyclococercus*

spp., *Cyclodontostomum spp.*, *Cylicocyclus 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.*, *Neoststrongylus spp.*, *Nippostrongylus spp.*, *Obeliscoides spp.*, *Oesophagodontus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Ollulanus spp.*; *Ornithostrongylus spp.*, *Oslerus spp.*, *Ostertagia spp.*, *Paracooperia spp.*, *Paracrenosoma spp.*, *Parafilaroides spp.*, *Parelaphostrongylus spp.*, *Pneumocaulus spp.*, *Pneumoststrongylus 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.*

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención puede utilizarse en particular durante la terapia y la prevención, es *decir*, profilaxis de infecciones por helmintos, particularmente infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos.

Mediante el uso de los compuestos de la presente invención para el control de parásitos animales, en particular helmintos, se pretende reducir o prevenir enfermedades, casos de muertes y reducciones del rendimiento (en el caso de la carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), ello para hacer posible un mantenimiento más económico y simple de los animales y se pueda lograr un mejor bienestar de los animales.

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 dichos parásitos a niveles inocuos. Más específicamente, el término "controlar", como se utiliza en el presente documento, significa que los compuestos de la presente invención son eficaces para matar al parásito respectivo, inhibir su crecimiento o inhibir su proliferación.

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

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención

puede explicarse por su interacción con el canal iónico de Slo-1.

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

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

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de un compuesto de la fórmula general (I) y (II), como se describe *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de las mismas, para elaborar una composición farmacéutica, preferentemente un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, en particular de infecciones por helmintos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca un procedimiento para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de infecciones por helmintos, particularmente de infecciones por

helminthos gastrointestinales y extraintestinales, más particularmente de infecciones gastrointestinales y extraintestinales con nematodos, mediante el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I) y (II), como se describe *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I) y (II), según se describe *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, para usar como un agente antiparasitario.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I) y (II), según se describe *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o sus mezclas, para uso como un agente antihelmíntico, en particular para usar como un agente nematocida, un agente platelminticida, un agente acantocefálico o un agente pentastomicida.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas, en particular una formulación veterinaria, que comprende un compuesto de la fórmula general (I) y (II), tal como se describe *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, y uno o más excipientes, en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar tales composiciones farmacéuticas en formas de dosificación apropiadas.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica, en particular

una formulación veterinaria, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto de la fórmula general (I) y (II), tal como se describe *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, con uno o más excipientes, en particular uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca un procedimiento para el tratamiento y 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 con nematodos, mediante el uso de una composición farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I) y (II), como se describe *supra*, o estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin, pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis. Dicha administración puede llevarse a cabo de forma profiláctica, metafiláctica o terapéutica.

Para estos fines de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, resulta posible formular los compuestos de

acuerdo con la invención para dosificar formas que se conocen en la técnica que suministran los compuestos de la invención rápidamente y/o de manera modificada, como por ejemplo comprimidos (recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación entérica o controlada que se disuelven de forma retardada o son insolubles), comprimidos, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas que se disuelven oralmente (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, comprimidos masticables (por ejemplo masticables blandos) polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación [entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales; comprimidos/películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal; supositorios, gotas para los ojos, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas para los oídos, aerosoles para los oídos, polvos para los oídos, enjuagues para los oídos, tapones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, pipetas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden incorporarse en las formas de administración indicadas. Esto puede efectuarse de manera de por sí conocida, mediante la mezcla con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- rellenos y portadores (por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
 - bases de ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrofílico, 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),
 - surfactantes, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tales como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (tales como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tales como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tales como, por ejemplo, Pluronic®),
 - soluciones reguladoras, ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
 - agentes de isotonicidad (por ejemplo, glucosa, cloruro de sodio),
 - adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
 - agentes para aumentar la viscosidad, formadores de gel, espesantes y/o

aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tales como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),

- disgregantes (por ejemplo, almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato sódico (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),

- reguladores de flujo, lubricantes, agentes deslizantes y de desmolde (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tales como, por ejemplo, Aerosil®)),

- materiales de recubrimiento (por ejemplo, azúcares, goma laca) y formadores de película para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o de manera modificada (por ejemplo, polivinilpirrolidonas (tales como, por ejemplo, Kollidon®), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como, por ejemplo, Eudragit®)),

- 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®), poli(alcoholes vinílicos), poli(acetatos de vinilo), óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros en bloque),

- plastificantes (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),

- potenciadores de penetración,

- 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),
- colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento de sabores y/u olores.

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

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca combinaciones farmacéuticas, en particular medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de la 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.

El término "endoparásito" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica, y se refiere en particular a helmintos. El término "ectoparásito" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica, y se refiere en particular a artrópodos, particularmente insectos o ácaros.

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

- uno o más de los primeros ingredientes activos, en particular compuestos de la fórmula general (I) como se define *supra*, y
- uno o más principios activos adicionales, en particular uno o más endo y/o ectoparasiticas.

El término "combinación" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica, y es posible que dicha combinación sea una combinación fija, una combinación no fija o un kit de

piezas.

La expresión una "combinación fija" en la presente invención se utiliza tal como se conoce por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que, por ejemplo, un primer ingrediente activo, tal como uno o más compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, y otro ingrediente activo adicional están presentes juntos en una dosis unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en una mezcla de administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

En la presente invención se usa una combinación variable o "kit de elementos", como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en donde un primer ingrediente activo y un ingrediente activo adicional están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación variable o kit de elementos es una combinación en donde el primer ingrediente activo y el ingrediente activo adicional están presentes por separado. Es posible que los componentes de la combinación variable o kit de elementos se administren de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o escalonada en el tiempo. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos en los que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también abarca tales combinaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con ectoparasitocidas y/o endoparasitocidas conocidos.

Otro o más principios activos que se especifican en el presente por sus nombres comunes son se conocen y describen, por ejemplo, en el Manual

de Pesticidas ("*The Pesticide Manual*" 16th Ed., British Crop Protection Council 2012) o pueden buscarse en Internet (por ejemplo en <http://www.alanwood.net/pesticides>). La clasificación se basa en el actual esquema de clasificación del modo de acción de IRAC al el momento de la presentación de esta solicitud de patente.

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

(1) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), tales como, por ejemplo, carbamatos, por ejemplo alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxima, butoxicarboxima, carbaril, carbofurán, carbosulfán, etiofencarb, fenobucarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomil, metolcarb, oxamil, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, trimetacarb, XMC y xililcarb; u organofosfatos, por ejemplo, acefato, azametifós, etilazinfós, metilazinfós, cadusafós, cloretoxifós, clorfenvinfós, clormefós, metilclorpirifós, coumafós, cianofós, S-metildemetón, diazinón, diclorvós/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, disulfotón, EPN, etión, etoprofós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fentión, fostiazato, heptenofós, imiciafós, isofenfós, O-(metoxiaminotiofosforil) salicilato de isopropilo, isoxatión, malatión, mecarbam, metamidofós, metidatión, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, metiloxidemetón, metilparatión, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fósfamidón, foxim, metilpirimifós, profenofós, propetamfós, protiofós, piraclofós, piridafentión, quinalfós, sulfotep, tebupirimfós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometón, triazofós, triclorfón y vamidotión.

(2) Bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA, tales como, por ejemplo, ciclodienos organoclorados, por ejemplo, clordano y endosulfán, o fenilpirazoles (fiproles), por ejemplo, etiprol y fipronil.

(3) Moduladores de canales de sodio, tales como, por ejemplo, piretroides, por ejemplo, acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, isómero s-ciclopentenilo de bioaletrina,

bioresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, isómero (1R)-trans de cifenotrina, deltametrina, isómero (EZ)-(1R) de empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, kadetrina, momfluorotrina, permetrina, isómero (1R)-trans de fenotrina, praletrina, piretrinas (piretro), resmetrina, silafluofén, teflutrina, tetrametrina, isómero (1R) de tetrametrina, tralometrina y transflutrina, o DDT o metoxiclor.

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

(5) Moduladores alostéricos del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR), tales como, por ejemplo, espinosinas, por ejemplo, espinetoram y espinosad.

(6) Moduladores alostéricos de canales de cloruro regulados por glutamato (GluCl), tales como, por ejemplo, avermectinas/milbemecinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, lepimectina y milbemectina.

(7) Imitaciones de hormonas juveniles, tales como, por ejemplo, análogos de hormonas juveniles, por ejemplo, hidropreno, quinopreno y metopreno, o fenoxicarb o piriproxifeno.

(9) Moduladores de órganos cordotonaes, tales como, por ejemplo, pimetrozina o flonicamid.

(10) Inhibidores del crecimiento de ácaros, tales como, por ejemplo, clofentezina, hexitiazox y diflovidazina o etoxazol

(12) Inhibidores de la ATP sintasa mitocondrial, tales como alteradores de ATP, tales como, por ejemplo, diafentiurón o compuestos de organoestaño, por ejemplo, azociclina, citoxatina y óxido de fembutatina, o propargita o tetradifón.

(13) Desacopladores de la fosforilación oxidativa mediante la alteración del gradiente de protones, tales como, por ejemplo, clorfenapir, DNOC y sulfluramid.

(14) Bloqueadores de canales de receptores nicotínicos de la acetilcolina, tales como, por ejemplo, bensultap, clorhidrato de cartap, tiocilam y tiosultap sódico.

(15) Inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 0, tales como, por ejemplo, bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón y triflumurón.

(16) Inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 1, por ejemplo, buprofezina.

(17) Alteradores de la muda (particularmente para el género Diptera, es decir, dípteros), tales como, por ejemplo, cromazina.

(18) Agonistas del receptor de la ecdisona, tales como, por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida.

(19) Agonistas del receptor de la octopamina, tales como, por ejemplo, amitraz.

(20) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial III, tales como, por ejemplo, hidrametilnona, o acequinocilo o fluaciripirim.

(21) Inhibidores del transporte de electrones del complejo mitocondrial I, tales como, por ejemplo, del grupo de acaricidas METI, por ejemplo, fenazaquina, fenpiroximato, pirimidifeno, piridabeno, tebufenpirad y tolfenpirad o rotenona (Derris).

(22) Bloqueadores de canales de sodio dependientes del voltaje, tales como, por ejemplo, indoxacarb o metaflumizona.

(23) Inhibidores de la acetil CoA carboxilasa, tales como, por ejemplo, derivados del ácido tetrónico y tetrámico, por ejemplo, espiroclorfen, espiromesifeno y espirotetramat.

(25) Inhibidores del transporte de electrones del complejo II mitocondrial, tales como, por ejemplo, derivados de beta-cetonitrilo, por ejemplo,

cienopirafeno y ciflumetofeno, y carboxanilidas, tales como, por ejemplo, piflubumida.

(28) Moduladores del receptor de rianodina, tales como, por ejemplo, diamidas, por ejemplo, clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida, otros ingredientes activos, tales como, por ejemplo, afidopiropeno, afoxolaner, azadiractina, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, broflanilida, bromopropilato, chinometionato, cloropraetrina, criolita, ciclaniliprol, cicloxaprid, cihalodiamida, dicloromezotiaz, dicofol, épsilon-metoflutrina, épsilon-momflutrina, flometoquina, fluazaindolizina, fluensulfona, flufenerim, flufenoxistrobina, flufiprol, fluhexafón, fluopiram, fluralaner, fluxametamida, fufenozida, guadiquir, heptaflutrina, imidacloprid, iprodiona, kappa-bifentrina, kappa-teflutrina, lotilaner, meperflutrina, paichongding, piridil, pirifluquinazón, piriminostrobin, espirobudicloro, tetrametilflutrina, tetraniliprol, tetraclorantraniliprol, tioxaclor, tiofluoximato, triflumezopirim y yodometano; además, preparaciones basadas en *Bacillus firmus* (I-1582, BioNeem, Votivo), y también los compuestos siguientes:

1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (conocido a partir de la patente WO2006/043635) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]-5-fluoro-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il}(2-cloropiridin-4-il)metanona (conocido a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente WO2006/003494) (CAS 872999-66-1), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocido a partir de la patente WO 2010/052161) (CAS 1225292-17-0), carbonato de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il etilo (conocido a partir de la patente EP2647626) (CAS 1440516-42-6), 4-(but-2-in-1-il)-6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-fluoropirimidina (conocido a partir de la patente WO2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (conocido a partir de la

patente JP2010/018586) (CAS 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (conocido a partir de la patente WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-piridiliden]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (conocido a partir de la patente WO2013/144213) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(bencilcarbamoil)-4-clorofenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocido a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente CN103232431) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-óxido-3-tietanil)-benzamida, 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(trans-1-óxido-3-tietanil)-benzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-óxido-3-tietanil)benzamida (conocido a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1) (CAS 1477923-37-7), 5-[[[(2E)-3-cloro-2-propen-1-il]amino]-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (conocido a partir de la patente 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 a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente 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-pirazole-5-

carboxamida (conocido a partir de la patente WO 2011/085575 A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-dicloro-4-[(3,3-dicloro-2-propen-1-il)oxi]fenoxi]propoxi]-2-metoxi-6-(trifluorometil)-pirimidina (conocido a partir de la patente CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- y 2(Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil] etilideno]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-hidracinacarboxamida (conocido a partir de la patente CN 101715774 A) (CAS 1232543-85-9); 3-(2,2- dicloroetenil)-2,2-dimetil-4-(1H-bencimidazol-2-il)fenil- éster de ácido ciclopropanocarboxílico (conocido a partir de la patente CN 103524422 A) (CAS 1542271-46-4); (4aS)-7-cloro-2,5-dihidro-2-[[[(metoxicarbonil)[4-[(trifluorometil) tio]fenil]amino]carbonil]-indeno[1,2-e]][1,3,4] oxadiazina -4a(3H)- éster metílico de ácido carboxílico (conocido a partir de la patente CN 102391261 A) (CAS 1370358-69-2); 6-deoxi-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- mannopiranososa (conocido a partir de la patente US 2014/0275503 A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-ciclopropilmetoxi -4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 1253850-56-4), (8-anti)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (CAS 933798-27-7), (8-*sin*)-8-(2-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (conocido a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente 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 (conocido a partir de la patente CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7).

Ingredientes activos con modo de acción desconocido o no específico, por ejemplo, fentripanil, fenoxacrim, ciclopreno, clorobencilato, clordimeform, flubenzimina, diciclanil, amidoflumet, quinometionato, triaratenol,

clotiazobeno, tetrasul, oleato de potasio, petróleo, metoxadiazona, gosiplure, flutencina, bromopropilato, criolita;

Ingredientes activos de otras clases, por ejemplo, butacarb, dimetilán, cloetocarb, fosfocarb, etilpirimifós, etilparatión, metacrifós, o-salicilato de isopropilo, triclorfón, sulprofós, propafós, sebufós, piridatión, protoato, diclofentiión, demetón-S-metilsulfona, isazofós, cianofenfós, dialifós, carbofenotiión, autatiofós, metilaromfenvinfós, etilazinfós, etilclorpirifós, fosmetilán, iodofenfós, dioxabenzofós, formotiión, fonofós, flupirazofós, fensulfotiión, etrimfós;

organoclorados, por ejemplo, camfeclor, lindano, heptaclor; o fenilpirazoles, por ejemplo, acetoprol, pirafluprol, piriprol, vaniliprol, sisapronil; o isoxazolinas, por ejemplo, sarolaner, afoxolaner, lotilaner, fluralaner;

piretroides, por ejemplo, cis o trans-metoflutrina, proflutrina, flufenprox, flubrocitrinato, fubfenprox, fenflutrina, protrifenbute, piresmetrina, RU15525, teraletrina, cis-resmetrina, heptaflutrina, bioetanometrina, biopermetrina, fenpiritrina, cis-cipermetrina, cis-permetrina, clocitrina, lambda-cihalotrina, clovaporktrina, o compuestos halogenados de carbonohidrógeno (HCH);

neonicotinoides, por ejemplo, nitiazina;

dicloromezotiaz, triflumezopirim;

lactonas macrocíclicas, por ejemplo, nemadectina, ivermectina, latidectina, moxidectina, selamectina, eprinomectina, doramectina, benzoato de emamectina; milbemicina oxima;

tripreno, epofenonano, diofenolán;

Compuestos biológicos, hormonas o feromonas, por ejemplo, productos naturales, por ejemplo, componentes de turingiensina, codlemone o nim;

dinitrofenoles, por ejemplo, dinocap, dinobutón, binapacril;

benzoilureas, por ejemplo, fluazurón, penflurón;

derivados de amidina, por ejemplo, clormebufrom, ciazol, demiditraz;

Acaricidas contra varroas de colmena de abejas, por ejemplo, ácidos

orgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico.

Los ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas que resultan de interés particular para su uso en la salud animal son e incluyen en particular [es decir Mehlhorn et al *Encyclopaedic Reference of Parasitology* 4ª edición (ISBN 978-3-662-43978-4)]:

Efectores en canales de cloruro regulados por ligando de artrópodos: clordano, heptaclor, endosulfán. Dieldrin, bromociclán, toxafeno, lindano, fipronil, piriprol, sisapronil, afoxolaner, fluralaner, sarolaner, lotilaner, fluxametamida, broflanilida, avermectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemicina, moxidectina, selamectina;

Moduladores de receptores octopaminérgicos de artrópodos: amitraz, BTS27271, ciazol, demiditraz;

Efectores en canales de sodio regulados por voltaje de artrópodos: DDT, metoxiclor, metaflumizona, indoxacarb, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, aletrina, alfacipermetrina, bioaletrina, betaciflutrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, etofenprox, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, halfenprox, permetrina, fenotrina, resmetrina, tau-fluvalinato, tetrametrina;

Efectores en sinapsis colinérgicas nicotínicas de artrópodos (acetilcolina esterasa, receptores de acetilcolina): bromopripilato, bendiocarb, carbaril, metomil, promacil, propoxur, azametifós, clorfenvinfós, clorpirifós, cumafós, citioato, diazinón, diclorvós, dicrotofós, dimetoato, etión, famfur, fenitrotión, fentiión, heptenofós, malatión, naled, fosmet, foxim, ftalofós, propetamfós, temefós, tetraclorvinfós, triclorfón, imidacloprid, nitenpiram, dinotefurán, espinosad, espinetoram;

Efectores en los procesos de desarrollo de artrópodos: ciromazina, diciclanil, diflubenzurón, fluazurón, lufenurón, triflumurón, fenoxicarb, hidropreno, metopreno, piriproxifén, fenoxicarb, hidropreno, S-metopreno, piriproxifén.

Los ingredientes activos ilustrativos del grupo de los endoparasiticidas, como ingrediente activo adicional u otro ingrediente activo de la presente

invención, incluyen, sin limitarse a, compuestos con actividad antihelmíntica y compuestos con actividad antiprotozoica.

Los compuestos con actividad antihelmíntica incluyen, sin limitarse a, los siguientes compuestos con actividad nematocida, trematicida y/o cestocida:

de la clase de lactonas macrocíclicas, por ejemplo: eprinomectina, abamectina, nemadectina, moxidectina, doramectina, selamectina, lepimectina, latidectina, milbemectina, ivermectina, emamectina, milbemicina;

de la clase de bencimidazoles y probencimidazoles, por ejemplo: oxibendazol, mebendazol, triclabendazol, tiofanato, parbendazol, oxfendazol, netobimina, fenbendazol, febantel, tiabendazol, ciclo bendazol, cambendazol, sulfóxido de albendazol, albendazol, flubendazol;

de la clase de depsipetidas, preferentemente depsipetidas cíclicas, en particular, depsipetidas cíclicas de 24 miembros, por ejemplo: emodepsida, PF1022A;

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

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

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

de la clase de aminoacetónitrilos, por ejemplo: monepantel;

de la clase de parahercuamidas, por ejemplo: parahercuamida, dercuantel;

de la clase de salicilanilidas, por ejemplo: tribromsalán, bromoxanida, brotiana, clioxanida, closantel, niclosamida, oxiclozanida, rafoxanida;

de la clase de fenoles sustituidos, por ejemplo: nitroxinilo, bitionol, disfenol, hexaclorofeno, niclofolano, meniclofolano;

de la clase de organofosfatos, por ejemplo: triclorfón, naftalofós, diclorvós/DDVP, crufomato, cumafós, haloxón;

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

de la clase de piperacinas, por ejemplo: piperacina, hidroxicina;

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

de otras clases diversas, por ejemplo: bunamidina, niridazol, resorantel, omfalotina, oltipraz, nitroscanato, nitroxinilo, oxamniquina, mirasán, miracil, lucantona, hicantona, hetolina, emetina, dietilcarbamazina, diclorofén, diamfenetida, clonazepam, befenium, amoscanato, clorsulón.

Los ingredientes con actividad antiprotozoica de la presente invención incluyen, sin limitarse a, los siguientes ingredientes activos:

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

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

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

de la clase de quinolonas, por ejemplo: enrofloxacina, pradofloxacina;

de la clase de quininas, por ejemplo: cloroquina;

de la clase de pirimidinas, por ejemplo: pirimetamina;

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

de la clase de tiaminas, por ejemplo: amprolio;

de la clase de lincosamidas, por ejemplo: clindamicina;

de la clase de carbanilidas, por ejemplo: imidocarb;

de la clase de nitrofuranos, por ejemplo: nifurtimox;

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

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

de la clase de vacunas o antígenos a partir 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*, *Dictyocaulus viviparus*.

Opcionalmente, y si sus grupos funcionales lo permiten, todos los ingredientes activos de la presente invención nombrados como "otros" o "adicionales" pueden formar sales con bases o ácidos adecuados.

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

La cantidad total de ingrediente activo que se administrará varía en general en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, es posible que durante el "receso del fármaco", cuando un sujeto no recibe la dosis correspondiente durante un determinado período de tiempo, dicho receso resulte beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico

y la tolerancia. 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 dosis unitaria contenga de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio preferentemente será de 0,1 a 200 mg, administrados entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada sujeto variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección determinada por el médico de cabecera, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden evaluarse por los expertos en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas:

aq.	acuoso
-----	--------

DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
MTBE	metil- <i>t</i> .-butil-éter
THF	tetrahidrofurano

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que de ninguna manera pretenden limitar la invención.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente sirven para ilustrar la presente invención y la presente 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 comercialmente disponibles, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos y productos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y pueden existir varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, no es necesario purificar. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden agitar usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo Biotage SNAP cartuchos 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 pueden purificarse por HPLC preparativa

usando, por ejemplo, un autopurificador de 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 reversa preenvasada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

En algunos casos, los procedimientos de purificación descritos anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede ser transformada en su base libre o en forma de ácido libre, respectivamente, por diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o puede usarse como sales en ensayos biológicos subsiguientes. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención, de forma aislada y como se describe en el presente, no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS Y DE CROMATOGRAFÍA

Cromatografía analítica líquida y preparativa

La LC-MS analítica (UP) se realizó por medio de diferentes equipos como se describe a continuación. Las masas (m/z) se informan a partir de la ionización por electrospray de modo positivo a menos que esté indicado el modo negativo (ESI-).

Procedimiento L0:

Tipo de instrumento: Sistema Waters UPLC; columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μ m; eluyente A: acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico/L, eluyente B: agua Millipore + 0,9 ml de ácido fórmico/L; gradiente: 0,0 min 10% A $\rightarrow$ 1,7 min 95% A $\rightarrow$ 2,40 min 95% A $\rightarrow$ 2,41 min 10% A $\rightarrow$ 2,5 min 10% A; horno: 55°C; flujo: 0,85 ml/min; detección UV: 210 nm. Detector Waters SQD2 MS: 100-1000 Amu, ES-ionización, positivo.

Datos de RMN de ^1H

Los datos de la RMN de ^1H se determinaron con un Bruker Avance 400 (equipado con una celda de flujo (60 μ l de volumen), 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 CD_3CN , CDCl_3 o $\text{D}_6\text{-DMSO}$. Tipos de instrumentos alternativos RMN de ^1H y ^{13}C : Bruker DMX300 (RMN de ^1H : 300 MHz; ^{13}C RMN: 75 MHz), Bruker Avance III 400 (RMN de ^1H : 400 MHz; ^{13}C RMN: 100 MHz) o Bruker 400 Ultrashield (RMN de ^1H : 400 MHz; ^{13}C RMN: 100 MHz).

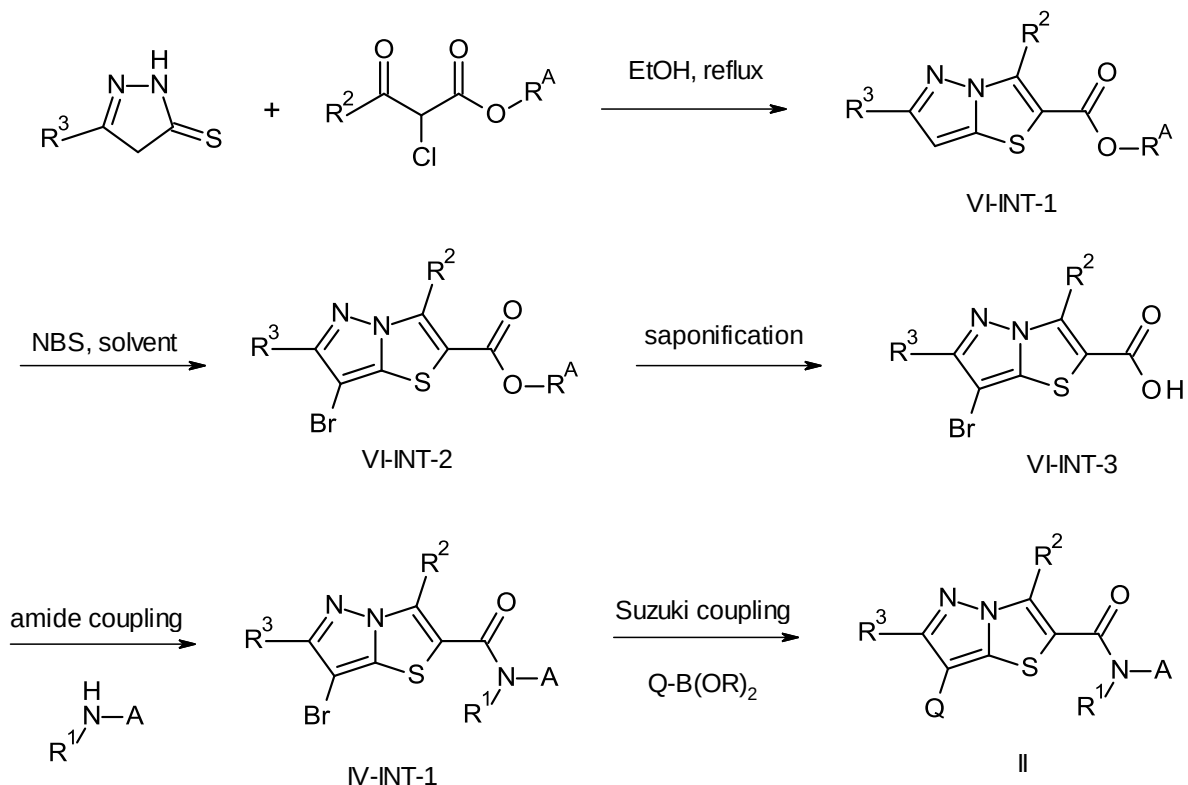
Los desplazamientos químicos (δ) se muestran en partes por millón [ppm]; se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br. = ancho; las constantes de acoplamiento se muestran en Hertz [Hz].

SECCIÓN EXPERIMENTAL - PROCEDIMIENTOS GENERALES

La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) y (II) puede realizarse de

conformidad, o en analogía, con el siguiente esquema 1.

Esquema 1



en donde los sustituyentes tienen el significado definido para los compuestos intermedios *supra*, como en particular para el compuesto intermedio (VI-INT) y (IV-INT) *supra*, muy particularmente para compuestos intermedios (VI-INT-1), (VI-INT -2), (VI-INT-3) y (IV-INT-1) *supra*.

Ciertas pirazolotionas sustituidas pueden convertirse fácilmente con 2-clorocetoésteres (en donde R^A se selecciona preferentemente de metilo, etilo o *t*-butilo), disueltas en alcoholes como etanol, preferentemente en condiciones de ebullición, en pirazolo[5,1-*b*][1,3]tiazol-2-carboxilatos **VI-INT-1** como se describe con sistemas análogos en el documento US 20040132708, seguido de bromación con *N*-bromosuccinimida en disolventes inertes como diclorometano o tetraclorometano, preferentemente a temperatura ambiente, para obtener ésteres **VI-INT-2**.

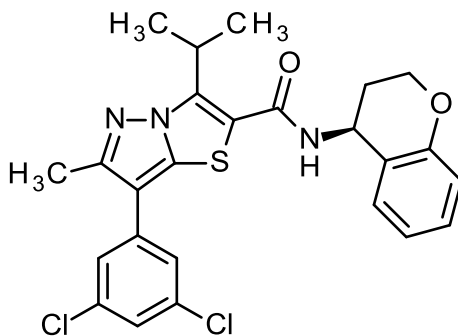
Tales ésteres intermedios reaccionan bajo condiciones hidrolíticas para producir ácidos pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílicos **VI-INT-3** como se describe con síntesis similares en Journal of Organic Chemistry, 2004, 69(21), 7058-7065. Los ácidos pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílicos **VI-INT-3** se pueden convertir en las correspondientes amidas **IV-INT-1** mediante condiciones de acoplamiento amídico, por ejemplo, mediante cloruros de ácido carboxílico formados a partir de **VI-INT-3** que se combinan con aminas $R^1\text{-NH-A}$ en condiciones básicas, por ejemplo piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, o mediante formación de amida a partir de los ácidos carboxílicos **VI-INT-3** que se combinan con aminas $R^1\text{-NH-A}$ y reactivos de deshidratación, por ejemplo, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC). Por ejemplo, se describen síntesis similares en el documento WO 2001016138.

Las amidas **IV-INT-1** de pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico pueden convertirse a través de una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con ácidos borónicos o ésteres borónicos $Q\text{-B(OR)}_2$ ($R=H$; $R = \text{metilo o } R,R = \text{pinacolato}$) como se describe con reacciones similares en el documento WO 2015154630, en compuestos finales **II** sustituidos con arilo o hetarilo.

SECCIÓN EXPERIMENTAL - EJEMPLOS

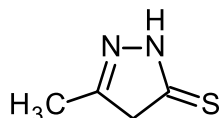
Ejemplo 1

7-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



Etapas 1

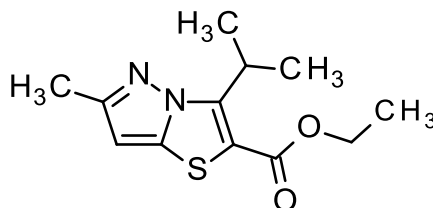
5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-tiona



Se disolvió 3-metil-1H-pirazol-5-ol (20 g, 200 mmol) en tolueno (500 mL), luego, se añadió reactivo de Lawesson (42 g, 100 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 horas y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 2

3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

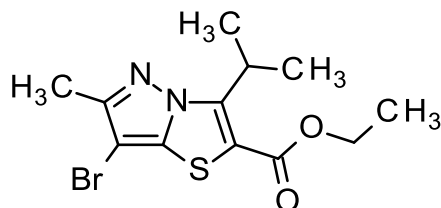


Una mezcla de 2-cloro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (120 g, 600 mmol), conocida de Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(20), 6338-6342, y 5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-tiona (23 g, 200 mmol (esperado teóricamente)) en etanol (600 mL) se calentó a reflujo durante 8 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los disolventes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El aceite restante se purificó mediante una columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 3,7 g (14,7 mmol, 7,33 % de t.)

Etapas 3

7-bromo-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo

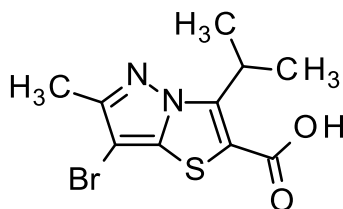


A una solución de 3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo (3,7 g, 14,7 mmol) en tetracloruro de carbono seco (100 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (2,9 g, 16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 4,8 g (14,5 mmol, 98,6 % de t.)

Etapas 4

ácido 7-bromo-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico



A la solución de 7-bromo-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo (4,8 g, 14,5 mmol) en EtOH (100 mL), agua (100 mL) y THF (50 mL) se añadió LiOH (1 g, 41,67 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta que la solución acuosa permaneció, se lavó tres veces con diclorometano y se acidificó con HCl concentrado. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

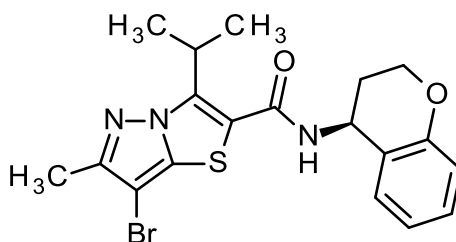
Rendimiento: 3 g (pureza del 85 %; 8,41 mmol; 58,0 % de la teoría)

LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,39$ min; MS (ESIpos): $m/z = 302,9$; $304,9$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (399,95) MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 14,00 (bs, 1H, COOH), 4,37 (hept, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,44 (d, 6H).

Etapas 5

7-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



Se cargó un matraz con ácido 7-bromo-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxílico (3,0 g, 85% de pureza, 8,41 mmol), clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (1,87 g, 10,09 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,17 g, 16,82 mmol), 4-(*N,N*-dimetilamino) piridina (513,8 mg, 4,21 mmol), 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (568,3 mg, 4,21 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,61 g, 8,41 mmol) en 125 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se mezcló con agua, la fase de diclorometano se separó, se secó mediante un cartucho de sulfato de sodio / gel de sílice y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente ciclohexano/gradiente de acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

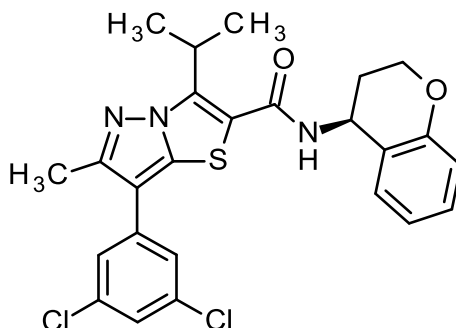
Rendimiento: 2,0 g (4,6 mmol, 54,7 % de th.)

LC-MS (Procedimiento L0): R_t = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 434,0; 435,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (399,95) MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8,91 (d, 1H, NH), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,92 – 6,89 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,24 – 5,19 (m, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (hept, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,47 (d, 6H).

Etapas 6

7-(3,5-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-3-isopropil-6-metil-pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



Un tubo de microondas se cargó con 3 mL de dioxano, 7-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol), ácido 3,5-diclorofenil borónico (54,9 mg, 0,28 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio 2M (1,44 mL) y (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio-complejo de diclorometano (21 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos y se trató en un dispositivo de microondas (Biotage) durante 40 minutos a 100 °C. La mezcla en bruto se filtró y se lavó a través de un cartucho de gel de sílice/sulfato de sodio. Los disolventes del filtrado se evaporaron a presión reducida; el material bruto restante se purificó por cromatografía en columna instantánea usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 92,6 mg (0,185 mmol, 66,1 % de la teoría respecto del ácido borónico)

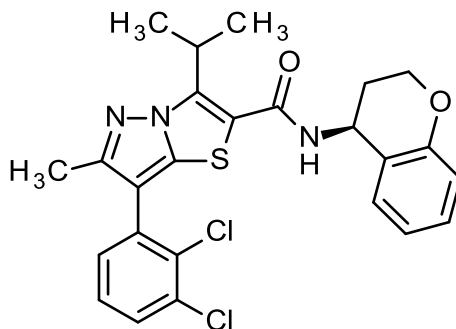
LC-MS (Procedimiento L0): R_t = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 500,0; 501,9 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (399,95) MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 8,92 (d, 1H, NH), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,26 – 5,21 (q, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 1,51 (d, 6H).

Los siguientes **ejemplos 2-15** se prepararon análogamente:

Ejemplo 2

7-(2,3-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

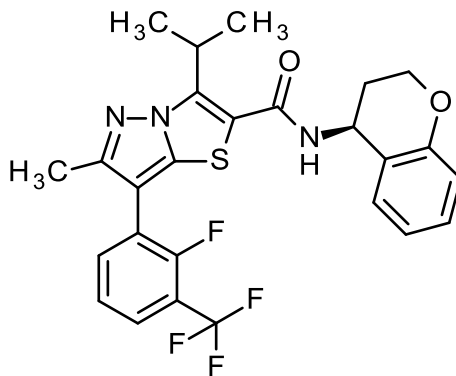


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 500,0$; $502,0$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 3

7-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

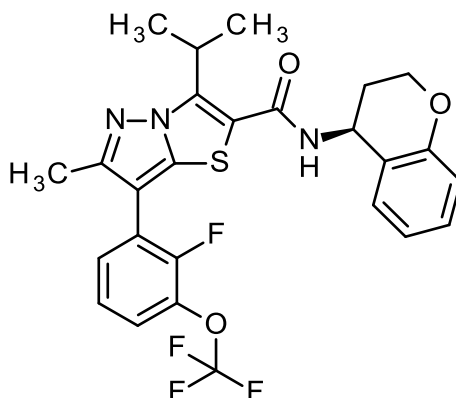


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 518,1$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 4

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

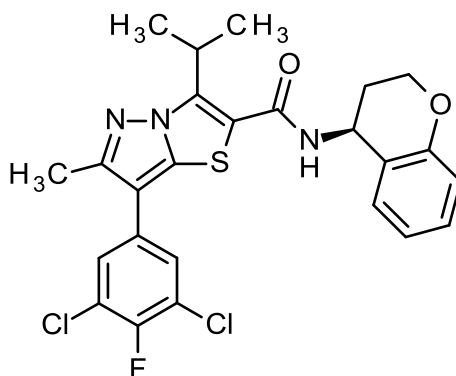


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534,0$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 5

7-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-3-isopropil-6-metilpirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

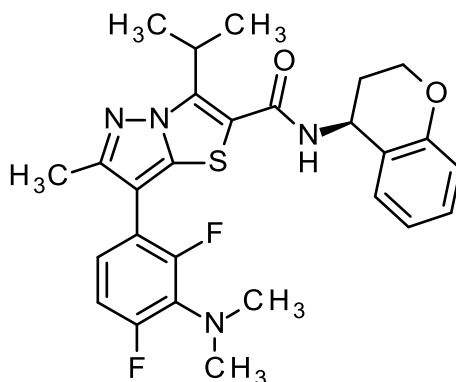


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 518,2$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 6

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-[3-(dimetilamino)-2,4-difluorofenil]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

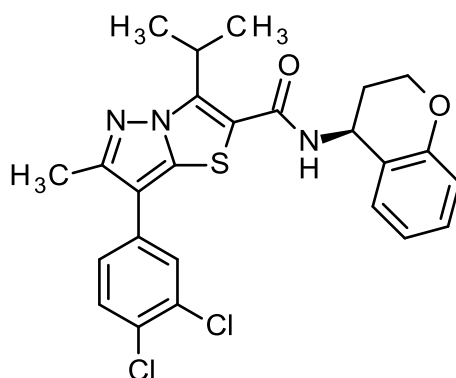


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 511,2$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 7

7-(3,4-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



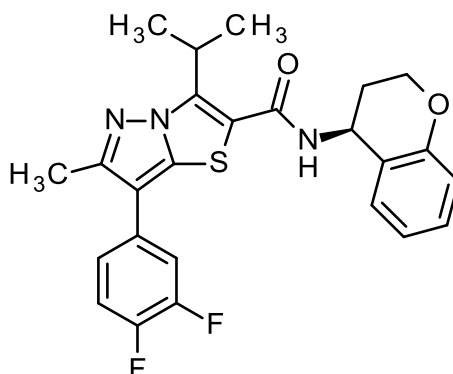
LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 500,0$; $501,9$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 8

7-(3,4-difluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-

(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

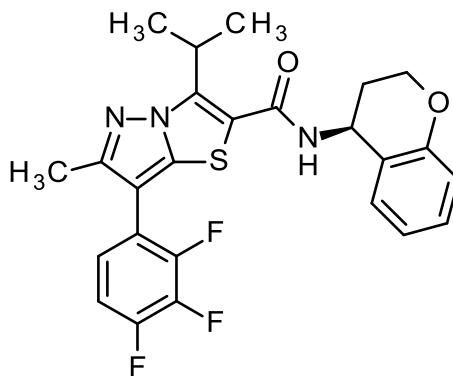


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 468,3$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 9

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)-7-(2,3,4-trifluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

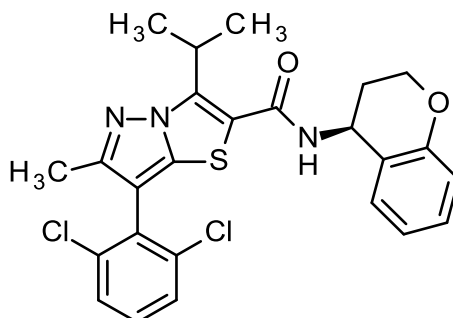


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 486,3$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 10

7-(2,6-diclorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

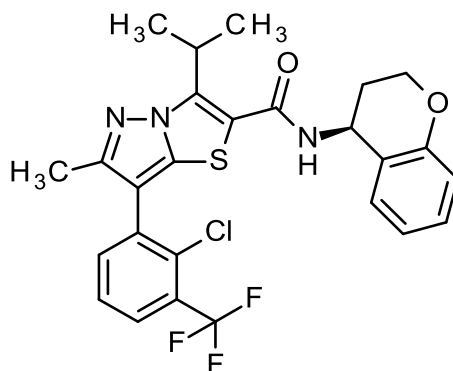


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 500,0$; $501,9 [M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 11

7-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

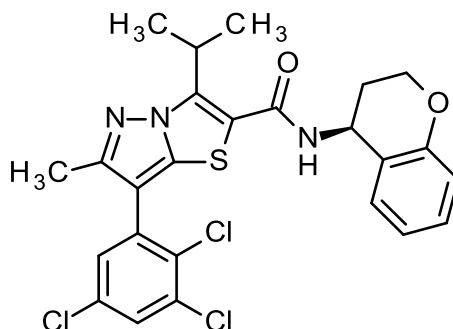


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534,3$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 12

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-6-metil-3-(propan-2-il)-7-(2,3,5-triclorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

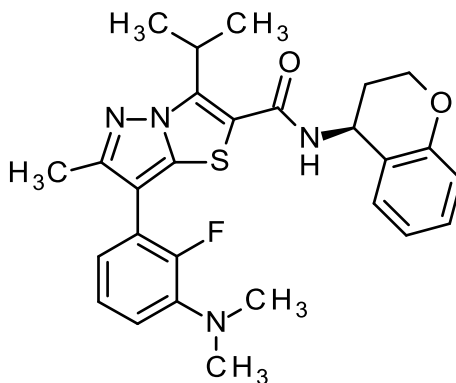


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 536,2$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 13

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-[3-(dimetilamino)-2-fluorofenil]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

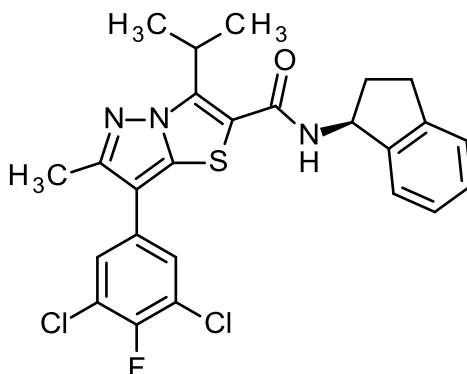


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,62$ min; MS (ESIpos): $m/z = 493,3$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 14

7-(3,5-diclono-4-fluorofenil)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida

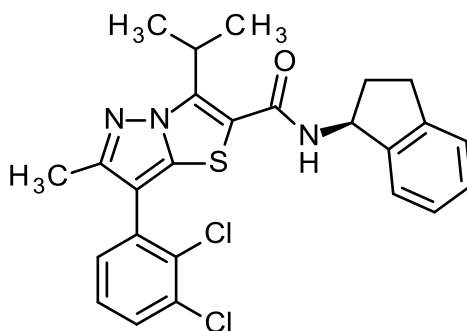


LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 502,1$; $504,1$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

Ejemplo 15

7-(2,3-diclorofenil)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metil-3-(propan-2-il)pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol-2-carboxamida



LC-MS (Procedimiento L0): $R_t = 1,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 484,1$; $486,1$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H véase la tabla 1 de la lista de picos de RMN.

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 lista el δ -valor en ppm y la intensidad de la señal entre paréntesis. Entre el valor δ — los pares de intensidad de señal son puntos y coma que funcionan como separadores.

Por lo tanto, la lista de pico de un ejemplo tiene la siguiente forma:

δ_1 (intensidad₁); δ_2 (intensidad₂);.....; δ_i (intensidad_i);.....; δ_n
(intensidad_n)

La intensidad de las señales agudas 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 la señal. A partir de señales amplias se pueden mostrar varios picos o el centro de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa en el espectro.

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

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

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

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

Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y/o los picos de impurezas tienen normalmente en promedio una intensidad menor que los picos de los compuestos diana (por ejemplo con una pureza > 90%).

Tales estereoisómeros y/o impurezas pueden ser normales para el procedimiento de preparación específico. Por lo tanto los picos pueden ayudar a reconocer la reproducción de nuestro proceso de preparación a través de "productos para identificar huellas".

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

Más detalles sobre la descripción de los datos de RMN con las listas de picos se encuentran en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" de Research Disclosure Database, Número 564025.

Tabla 1: Lista de picos de RMN

Ejemplo 1: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,924(2,5); 8,904(2,5); 8,312(0,7); 7,529(2,6); 7,525(5,2); 7,520(3,5); 7,460(10,6); 7,456(10,1); 7,210(2,3); 7,191(3,8); 7,171(2,3); 7,153(1,4); 6,926(1,7); 6,907(2,8); 6,888(1,3); 6,810(3,1); 6,791(2,8); 5,258(0,6); 5,242(1,5); 5,223(1,5); 5,207(0,6); 4,316(0,4); 4,308(0,6); 4,299(0,5); 4,289(1,4); 4,280(1,2); 4,272(1,3); 4,261(1,2); 4,252(1,3); 4,240(2,1); 4,223(2,8); 4,205(1,8); 4,187(0,5); 3,320(470,7); 2,670(1,6); 2,555(19,6); 2,505(204,0); 2,501(276,3); 2,498(221,3); 2,328(1,6); 2,115(1,5); 2,107(1,4); 2,097(1,6); 2,088(1,3); 2,070(0,8); 2,053(0,4); 1,506(16,0); 1,489(16,0); 0,000(13,9)$

Ejemplo 2: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,864(2,0); 8,843(2,1); 8,313(0,4); 8,141(0,5); 7,689(2,2); 7,669(2,5); 7,535(1,8); 7,516(3,0); 7,463(2,2); 7,443(3,0); 7,423(1,2); 7,195(2,2); 7,176(3,2); 7,161(2,2); 7,141(1,3); 6,912(1,5); 6,894(2,5); 6,875(1,2); 6,799(2,8); 6,779(2,5); 5,240(0,6); 5,223(1,4); 5,206(1,3); 5,190(0,6); 4,292(0,5); 4,273(1,3); 4,263(1,2); 4,255(1,3); 4,246(1,6); 4,237(1,3); 4,226(1,2); 4,216(1,3); 4,198(0,5); 4,174(0,4); 4,156(1,1); 4,138(1,4); 4,121(1,1); 4,102(0,4); 3,318(160,2); 2,670(1,4); 2,540(1,4); 2,501(227,1); 2,337(16,0); 2,115(1,1); 2,110(1,0); 2,092(1,0); 2,073(3,7); 2,048(0,7); 1,520(10,6); 1,505(10,6); 1,502(10,4); 0,000(1,4)$

Ejemplo 3: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,916(2,0); 8,896(2,0); 7,958(1,0); 7,940(1,9); 7,922(1,0); 7,779(0,9); 7,760(1,9); 7,743(1,1); 7,538(1,4); 7,519(2,4); 7,499(1,1); 7,201(2,0); 7,182(3,2); 7,166(2,1); 7,147(1,3); 6,919(1,5); 6,900(2,5); 6,882(1,2); 6,805(2,7); 6,785(2,5); 5,754(4,1); 5,248(0,6); 5,231(1,3); 5,214(1,3); 5,197(0,6); 4,309(0,4); 4,300(0,6); 4,281(1,3); 4,272(1,0); 4,264(1,2); 4,254(1,0); 4,246(1,0); 4,237(1,2); 4,228(1,4); 4,219(1,5); 4,210(1,5); 4,192(1,9); 4,174(1,1); 4,157(0,4); 3,319(51,9); 2,892(0,8); 2,733(0,7); 2,672(0,4); 2,507(44,2); 2,503(57,1); 2,499(44,2); 2,460(16,0); 2,329(0,4); 2,145(0,4); 2,133(0,7); 2,116(1,1); 2,108(1,4); 2,091(1,3); 2,080(1,1); 2,074(0,8); 2,063(0,7); 2,055(0,5); 1,517(11,4); 1,502(11,1); 1,500(11,1); 0,007(2,8); 0,000(42,3); -0,001(41,9)$

Ejemplo 4: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,904(2,1); 8,883(2,1); 7,663(0,9); 7,659(1,1); 7,643(2,0); 7,627(1,2); 7,623(1,2); 7,565(0,8); 7,545(1,6); 7,526(1,0); 7,438(1,5); 7,435(1,6); 7,415(2,4); 7,398(1,0); 7,395(1,0); 7,202(2,0); 7,183(3,1); 7,167(2,0); 7,148(1,3); 7,144(1,1); 6,922(1,4); 6,919(1,6); 6,903(2,4); 6,900(2,6); 6,884(1,1); 6,882(1,2); 6,806(2,7); 6,804(2,7); 6,786(2,5); 6,784(2,4); 5,248(0,5); 5,231(1,2); 5,214(1,2); 5,197(0,5); 4,307(0,4); 4,299(0,6); 4,290(0,4); 4,280(1,3); 4,270(1,1); 4,262(1,2); 4,253(1,1); 4,248(1,1); 4,239(1,1); 4,230(1,0); 4,220(1,4); 4,212(0,5); 4,201(0,9); 4,193(0,5); 4,184(1,2); 4,166(1,6); 4,149(1,2); 4,131(0,4); 3,317(36,2); 2,671(0,4); 2,524(1,1); 2,511(23,9); 2,507(49,5); 2,502(66,4); 2,498(48,9); 2,493(24,2); 2,452(16,0); 2,329(0,4); 2,146(0,4); 2,135(0,7); 2,126(0,8); 2,118(1,0); 2,104(1,1); 2,095(1,1); 2,086(1,0); 2,074(3,5); 2,060(0,7); 2,052(0,5); 2,043(0,3); 1,518(10,6); 1,514(11,0); 1,500(10,7); 1,496(10,7); 0,008(2,0); 0,000(59,3); -0,008(2,4)$

Ejemplo 5: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,910(2,0); 8,890(2,0); 8,311(0,4); 7,612(7,2); 7,596(7,1); 7,204(2,3); 7,186(3,2); 7,171(2,3); 7,152(1,4); 6,923(1,6); 6,906(2,7); 6,888(1,2); 6,810(3,0); 6,790(2,7); 5,256(0,6); 5,239(1,4); 5,222(1,4); 5,206(0,6); 4,316(0,4); 4,307(0,6); 4,299(0,5); 4,288(1,4); 4,279(1,2); 4,271(1,2); 4,261(1,1); 4,250(1,3); 4,242(1,4); 4,231(2,1); 4,224(1,8); 4,213(2,0); 4,205(1,0); 4,195(1,5); 4,177(0,5); 3,334(255,5); 3,326(148,8); 2,676(0,7); 2,672(0,9); 2,667(0,7); 2,542(67,6); 2,530(22,4); 2,507(114,1); 2,502(149,8); 2,498(110,9); 2,368(0,4); 2,329(0,9); 2,325(0,7); 2,148(0,4); 2,137(0,8); 2,120(1,2); 2,112(1,5); 2,104(1,3); 2,095(1,5); 2,086(1,2); 2,078(0,8); 2,068(0,7); 2,060(0,5); 2,051(0,3); 1,504(16,0); 1,487(15,9); 0,008(0,5); 0,000(15,2); -0,008(0,6)$

Ejemplo 6: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,858(0,4); 8,837(0,4); 7,196(0,5); 7,179(0,6); 7,164(0,4); 6,900(0,4); 6,803(0,5); 6,783(0,5); 3,320(18,1); 2,845(3,9); 2,511(5,2); 2,506(10,7); 2,502(14,8); 2,498(10,9); 2,493(5,2); 2,395(2,7); 1,511(1,7); 1,507(1,7); 1,494(1,8); 1,490(1,7); 1,398(16,0); 1,168(0,7); 0,008(0,4); 0,000(11,1); -0,008(0,4)$

Ejemplo 7: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

$\delta = 8,919(2,8); 8,899(2,8); 7,741(5,9); 7,720(7,0); 7,658(6,3); 7,652(6,7); 7,484(3,7); 7,479(3,5); 7,463(3,2); 7,458(3,2); 7,210(2,6); 7,191(4,2); 7,172(2,6); 7,153(1,7); 7,150(1,5); 6,927(1,9); 6,925(2,1); 6,908(3,2); 6,906(3,4); 6,890(1,5); 6,887(1,6); 6,811(3,5); 6,809(3,5); 6,791(3,3); 6,789(3,2); 5,256(0,7); 5,239(1,6); 5,221(1,6); 5,205(0,7); 4,316(0,5); 4,308(0,7); 4,298(0,5); 4,289(1,7); 4,279(1,3); 4,272(1,5); 4,262(1,2); 4,254(1,2); 4,245(1,4); 4,236(1,3); 4,226(1,8); 4,219(1,1); 4,207(1,0); 4,201(1,9); 4,184(2,1); 4,166(1,6); 4,148(0,6); 3,318(69,9); 2,676(0,4); 2,671(0,5); 2,666(0,4); 2,548(27,2); 2,524(1,4); 2,519(2,0); 2,511(30,0); 2,506(63,1); 2,502(84,9); 2,497(62,7); 2,493(31,2); 2,333(0,4); 2,329(0,5); 2,324(0,4); 2,167(0,4); 2,161(0,4); 2,153(0,5); 2,141(0,9); 2,134(0,9); 2,125(1,3); 2,114(1,5); 2,103(1,3); 2,096(1,3); 2,086(1,4); 2,074(1,4); 2,069(0,9); 2,061(0,6); 2,052(0,4); 2,043(0,3); 1,508(15,6); 1,506(16,0); 1,491(15,6); 1,489(15,8); 0,146(0,4); 0,008(2,9); 0,000(85,5); -0,008(3,6); -0,150(0,4)$

Ejemplo 8: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,880(0,8);8,861(1,6);8,844(1,0);8,289(0,7);8,284(0,9);7,553(0,7);7,548(0,7);7,526(1,3);7,504(1,4);7,500(1,3);7,491(1,2);7,485(1,1);7,477(1,0);7,472(1,0);7,467(1,0);7,442(0,4);7,296(1,4);7,208(2,6);7,189(3,5);7,164(2,0);7,145(1,2);6,916(1,2);6,899(2,1);6,881(1,0);6,879(0,9);6,804(2,6);6,784(2,3);5,256(0,7);5,239(1,6);5,221(1,6);5,204(0,7);4,319(0,5);4,310(0,7);4,302(0,6);4,291(1,6);4,283(1,4);4,274(1,4);4,265(1,2);4,252(1,1);4,244(1,3);4,233(1,3);4,225(1,7);4,206(1,1);4,198(0,8);4,188(1,1);4,171(1,5);4,153(1,1);4,135(0,5);3,324(90,8);3,320(70,2);3,314(88,7);2,714(0,4);2,678(0,5);2,674(0,8);2,669(0,6);2,544(108,6);2,530(27,4);2,523(5,1);2,514(46,4);2,509(96,0);2,505(128,3);2,500(94,2);2,496(46,8);2,370(0,5);2,336(0,6);2,332(0,8);2,327(0,6);2,168(0,4);2,161(0,4);2,154(0,5);2,142(0,9);2,133(1,0);2,126(1,4);2,117(1,6);2,112(1,5);2,099(1,4);2,089(1,3);2,082(1,0);2,072(0,8);1,510(16,0);1,494(15,4);1,492(15,8);0,000(21,4)

Ejemplo 9: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,899(1,9);8,879(1,9);8,311(2,2);7,444(1,9);7,423(3,0);7,410(2,7);7,389(0,4);7,200(2,0);7,182(3,0);7,167(2,1);7,147(1,3);7,144(1,1);6,917(1,5);6,901(2,4);6,880(1,1);6,805(2,7);6,784(2,4);5,241(0,6);5,222(1,2);5,206(1,2);5,189(0,6);4,295(0,6);4,286(0,5);4,278(1,3);4,268(1,2);4,260(1,2);4,250(1,3);4,238(1,2);4,228(1,1);4,219(1,3);4,200(0,6);4,192(0,4);4,166(0,4);4,149(1,0);4,131(1,5);4,114(1,1);4,096(0,5);3,413(0,7);3,330(1612,8);3,324(894,4);3,226(0,6);3,194(0,4);2,711(1,0);2,675(3,6);2,671(5,0);2,666(3,7);2,662(1,8);2,541(291,1);2,524(13,9);2,511(314,6);2,506(649,9);2,502(863,2);2,497(628,5);2,493(308,6);2,416(16,0);2,367(1,4);2,337(2,0);2,333(4,0);2,328(5,4);2,324(4,6);2,292(0,5);2,266(0,4);2,254(0,3);2,153(0,6);2,148(0,6);2,126(1,0);2,118(1,1);2,113(1,0);2,098(1,0);2,091(0,9);2,080(1,1);2,072(1,2);2,054(0,8);2,045(0,6);2,037(0,5);2,027(0,4);1,512(10,3);1,507(10,8);1,494(10,6);1,489(10,4);1,466(0,6);1,447(0,5);1,442(0,5);1,297(0,5);1,259(0,8);1,235(1,1);0,146(0,4);0,008(3,4);0,000(104,8);-0,008(4,2);-0,150(0,5)

Ejemplo 10: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,876(1,9);8,855(1,9);7,953(1,6);7,634(4,8);7,614(6,3);7,499(2,3);7,479(2,9);7,459(1,4);7,194(1,9);7,174(3,0);7,154(2,0);7,135(1,2);6,903(1,4);6,885(2,4);6,866(1,1);6,792(2,6);6,771(2,4);5,754(7,6);5,229(0,5);5,212(1,2);5,194(1,2);5,177(0,5);4,282(0,4);4,262(1,2);4,253(1,1);4,244(1,4);4,238(1,6);4,221(1,1);4,212(1,2);4,192(0,4);4,127(0,4);4,109(1,0);4,091(1,4);4,074(1,1);4,056(0,5);3,321(70,2);2,891(8,6);2,732(8,1);2,671(0,4);2,541(1,4);2,502(63,8);2,376(0,4);2,329(0,4);2,205(16,0);2,154(0,3);2,141(0,4);2,129(0,6);2,113(0,8);2,106(0,8);2,089(0,4);2,080(0,5);2,070(0,6);2,062(0,9);2,053(0,9);2,045(0,8);2,035(0,6);2,027(0,5);2,018(0,4);1,989(0,5);1,530(8,2);1,522(8,9);1,512(8,6);1,505(8,4);1,252(0,3);1,234(0,7);1,175(0,4);0,000(61,9)

Ejemplo 11: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 20,012(0,4);8,871(1,4);8,850(1,5);8,310(1,7);7,907(1,5);7,887(1,9);7,862(1,8);7,658(1,1);7,638(2,0);7,618(1,0);7,282(0,6);7,258(0,6);7,189(1,6);7,170(2,0);7,159(1,7);7,140(1,1);6,907(1,2);6,888(1,9);6,869(1,0);6,796(2,0);6,778(1,9);5,223(1,0);5,206(0,9);4,269(0,9);4,260(0,9);4,252(0,9);4,242(1,0);4,232(0,9);4,221(0,9);4,212(1,3);4,194(1,1);4,177(1,1);4,159(0,8);3,344(1031,4);3,339(645,0);3,329(682,0);3,327(664,2);2,711(1,6);2,676(2,9);2,671(3,9);2,667(2,9);2,542(392,0);2,525(10,6);2,520(15,5);2,511(217,9);2,507(456,1);2,502(611,0);2,498(444,7);2,493(218,2);2,368(1,4);2,345(16,0);2,334(3,0);2,329(3,8);2,324(2,9);2,185(0,4);2,086(0,8);2,072(0,9);2,063(0,8);1,653(0,7);1,528(7,9);1,524(8,3);1,510(8,1);1,506(8,2);1,298(0,4);1,259(0,6);1,236(0,9);1,046(0,4);1,030(0,4);0,008(0,9);0,000(25,0);-0,008(0,9)

Ejemplo 12: RMN de ^1H (400.0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 20,012(0,4);8,889(1,4);8,869(1,5);8,310(1,1);7,887(3,4);7,881(3,8);7,664(3,9);7,657(3,9);7,193(1,6);7,174(1,9);7,163(1,7);7,144(1,1);6,912(1,2);6,893(2,0);6,874(1,0);6,802(2,1);6,781(1,9);5,221(1,0);5,204(0,9);4,273(1,0);4,264(0,9);4,255(0,9);4,244(1,1);4,235(0,9);4,225(0,8);4,216(1,0);4,196(0,4);4,153(0,8);4,136(1,0);4,118(0,8);3,348(1346,3);3,341(476,6);3,337(406,5);3,329(362,4);2,712(1,2);2,676(2,3);2,672(3,2);2,667(2,4);2,542(309,5);2,525(8,6);2,520(12,8);2,512(173,5);2,507(364,2);2,503(487,0);2,498(353,7);2,494(171,5);2,368(1,1);2,348(16,0);2,334(2,3);2,329(3,0);2,325(2,2);2,116(0,7);2,092(0,7);2,073(0,7);2,064(0,8);1,517(7,7);1,512(8,0);1,499(7,8);1,494(7,6);1,298(0,3);1,259(0,4);1,235(0,6);0,000(21,4)

Ejemplo 13: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,852(0,9);8,831(0,9);7,199(0,9);7,179(1,4);7,164(1,1);7,147(1,5);7,128(0,9);7,045(0,5);7,042(0,6);7,026(0,9);7,010(0,4);7,006(0,4);6,983(0,5);6,979(0,5);6,962(0,8);6,941(0,4);6,938(0,4);6,920(0,6);6,918(0,7);6,902(1,1);6,899(1,1);6,883(0,5);6,880(0,5);6,802(1,2);6,800(1,2);6,782(1,1);6,779(1,1);5,228(0,5);5,211(0,5);4,281(0,6);4,272(0,4);4,264(0,5);4,255(0,4);4,245(0,4);4,236(0,5);4,226(0,4);4,218(0,6);4,165(0,5);4,148(0,7);4,130(0,5);3,341(99,0);3,333(113,1);2,797(16,0);2,712(0,4);2,672(0,4);2,542(100,3);2,525(1,3);2,520(1,8);2,512(24,4);2,507(50,7);2,503(67,6);2,498(49,4);2,494(24,4);2,411(6,9);2,368(0,4);2,329(0,4);2,117(0,4);2,106(0,5);2,096(0,4);2,088(0,5);2,078(0,5);1,516(4,7);1,511(4,8);1,498(4,8);1,494(4,7);0,000(3,6)

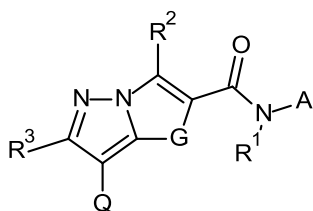
Ejemplo 14: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,813(2,1); 8,793(2,1); 7,952(0,4); 7,616(7,8); 7,601(7,8); 7,282(1,3); 7,267(3,2); 7,252(2,9); 7,246(3,2); 7,239(3,7); 7,232(3,4); 7,225(3,7); 7,216(1,6); 6,927(0,6); 5,753(5,3); 5,532(0,6); 5,511(1,6); 5,490(1,6); 5,470(0,6); 4,248(0,4); 4,231(1,0); 4,213(1,4); 4,196(1,0); 4,178(0,4); 3,318(204,7); 3,028(0,5); 3,021(0,5); 3,007(0,6); 2,998(0,6); 2,989(0,9); 2,982(0,9); 2,967(0,9); 2,960(0,8); 2,891(2,9); 2,866(1,4); 2,847(1,0); 2,826(0,8); 2,806(0,4); 2,732(2,3); 2,670(1,2); 2,540(4,0); 2,530(18,7); 2,505(152,0); 2,501(202,6); 2,497(158,7); 2,472(1,4); 2,463(1,2); 2,452(1,0); 2,441(1,0); 2,432(0,8); 2,420(0,4); 2,412(0,4); 2,328(1,2); 2,324(1,0); 2,049(0,4); 2,027(1,1); 2,017(0,5); 2,006(1,1); 1,996(1,0); 1,988(0,5); 1,975(1,0); 1,954(0,4); 1,508(16,0); 1,490(15,9); 1,252(1,2); 1,235(1,5); 1,169(0,9); 1,152(0,8); 0,900(0,7); 0,883(0,7); 0,146(0,9); 0,000(182,8); -0,150(1,0)

Ejemplo 15: RMN de ^1H (400,0 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ = 8,766(1,2); 8,746(1,3); 8,313(0,6); 7,691(1,5); 7,687(1,7); 7,671(1,8); 7,667(1,9); 7,538(1,2); 7,534(1,4); 7,519(2,2); 7,515(1,9); 7,465(2,1); 7,445(2,8); 7,426(1,2); 7,273(0,7); 7,257(1,6); 7,243(1,1); 7,239(1,1); 7,231(3,5); 7,222(2,0); 7,216(2,4); 7,208(0,7); 7,201(0,5); 5,510(0,3); 5,491(1,0); 5,470(1,0); 5,450(0,3); 4,160(0,6); 4,142(0,9); 4,124(0,7); 3,317(71,4); 3,004(0,3); 2,990(0,4); 2,982(0,4); 2,972(0,5); 2,965(0,6); 2,950(0,6); 2,942(0,5); 2,880(0,4); 2,858(0,8); 2,838(0,6); 2,818(0,5); 2,675(0,5); 2,670(0,6); 2,666(0,5); 2,524(1,8); 2,510(35,6); 2,506(74,4); 2,501(103,8); 2,497(79,5); 2,492(39,8); 2,469(0,7); 2,461(0,6); 2,449(0,6); 2,438(0,6); 2,430(0,5); 2,337(13,1); 1,996(0,7); 1,975(0,7); 1,965(0,7); 1,944(0,6); 1,525(9,8); 1,508(9,8); 1,398(16,0); 0,000(9,0); -0,008(0,3)

TABLA 2: Ejemplos



(I)

N.º	G	R1	R2	R3	Q	A
1	S	H	isopropilo	metilo	3,5-diclorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
2	S	H	isopropilo	metilo	2,3-diclorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
3	S	H	isopropilo	metilo	2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
4	S	H	isopropilo	metilo	2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
5	S	H	isopropilo	metilo	3,5-dicloro-4-fluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
6	S	H	isopropilo	metilo	2,4-difluoro-3-(dimetilamino)-fenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
7	S	H	isopropilo	metilo	3,4-diclorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
8	S	H	isopropilo	metilo	3,4-difluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
9	S	H	isopropilo	metilo	2,3,4-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
10	S	H	isopropilo	metilo	2,6-diclorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
11	S	H	isopropilo	metilo	2-cloro-3-(trifluorometil)fenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
12	S	H	isopropilo	metilo	2,3,5-triclorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il

13	S	H	isopropilo	metilo	2-fluoro-3-(dimetilamino)-fenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
14	S	H	isopropilo	metilo	3,5-dicloro-4-fluorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
15	S	H	isopropilo	metilo	2,3-diclorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il

SECCIÓN EXPERIMENTAL - ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos se evaluaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaron más de una vez, los datos se informan como valores promedio, o bien como valores medianos, en donde:

- el valor promedio, también denominado "valor medio aritmético", representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces que se evalúa, y
- el valor mediano representa el número central del grupo de valores cuando estos se organizan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medios calculados mediante el uso de conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes sintéticos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención puede mostrarse en los ensayos siguientes:

Ensayo *in vitro* 1: *C. elegans* Slo-1a - Acción en una línea celular recombinante de *C. elegans*

Generación de una línea celular CHO *C. elegans* estable

Se obtuvo una línea celular CHO de ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plasmídico para expresar *C. elegans* Slo-1a (número de acceso AAL28102) las células CHO se pasaron a una confluencia del 40% antes de añadir la solución de transfección al cultivo celular. La solución de transfección incluyó 300 µl de OptiMEM (Life Technologies, N.º: 31985), 2 µL (= 6 µg) de ADN plasmídico que contenía el gen de *C. elegans* Slo 1a 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 intercambió 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 unas semanas, las células supervivientes restantes se analizaron con un colorante sensible al voltaje (Kit de ensayo de potencial de membrana, Molecular Devices N.º: R8034) para la expresión del canal de K⁺. Los clones celulares positivos se purificaron mediante la técnica de dilución limitada. Por tal motivo, el clon con la señal más alta y más robusta en el ensayo de colorante sensible al voltaje se subclonó adicionalmente (incubó) en placas de 384 pocillos (0,7 células/pocillo) con el fin de obtener pureza clonal. Esto generó una línea celular CHO estable final que expresa el C. *elegans* Slo-1a.

Condiciones de cultivo celular

Las células se cultivaron a 37 °C y CO₂ al 5% en MEMalpha con Gutamax I (Invitrogen, N.º : 32571), suplementado con 10% (v /v) de suero bovino fetal inactivado por calor (Invitrogen, N.º: 10500), G418 (1 mg/ml, Invitrogen, N.º: 10131). Las células se separaron usando Accutase (Sigma, N.º: A6964).

Mediciones de potencial de membrana

La prueba del compuesto de laboratorio se realizó en placas de microtitulación de 384 pocillos (MTPs, 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 CO₂ al 5%. Después de la eliminación del medio de cultivo celular, las células se lavaron una vez con solución de 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 cargaron con el colorante sensible al voltaje del kit de ensayo de potencial de membrana diluido en solución de

tyrode durante 1 hora a temperatura ambiente.

Después de comenzar 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 solución de tyrode (concentración final del ensayo: KCl 70 mM, 2 CaCl₂ mM, MgCl₂ 1 mM, NaH₂PO₄ 0,8 mM, Glucosa 5 mM, Hepes 28 mM, pH 7,4, incluido el colorante sensible al voltaje). La medición se completó después de 7 minutos.

Estadística

Los datos se evaluaron utilizando el software ActivityBase XLfit (IDBS) para el ajuste de la curva y el cálculo de la concentración efectiva semimáxima (EC₅₀) y se informaron como logaritmo decádico negativo (pE₅₀).

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ >7,5 - 8,5 para: 1, 7, 8, 9, 14.

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ >8,5 para: 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 15.

Ensayo in vitro 2: *Nippostrongylus brasiliensis* (NIPOBR)

Los *Nippostrongylus brasiliensis* adultos se lavaron con solución salina reguladora 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 utilizó una alícuota del medio para determinar la actividad de acetilcolina esterasa en comparación con un control negativo. El principio de medición de la acetilcolina esterasa como lectura para la actividad antihelmíntica se describió en Rapson et al (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: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14.

Para los siguientes ejemplos, la actividad (reducción de AChE en comparación con el control negativo) fue superior al 80% a 1 µg/ml: 1, 5, 6, 13, 14.

Ensayo in vitro 3: *Dirofilaria immitis* microfilariae (DIROIM L1)

Se añadieron ≥ 250 microfilarias de *Dirofilaria immitis*, que se purificaron recientemente a partir de sangre, a los pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutriente y el compuesto de ensayo en DMSO. Los compuestos se analizaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Las larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las larvas se evaluaron después de 72 horas de incubación con el compuesto. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación con el control negativo. En base a la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de concentración-respuesta así como los valores de EC₅₀.

Para los siguientes ejemplos, el EC₅₀ fue $<0,1$ ppm: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15.

Ensayo in vitro 4: *Dirofilaria immitis* (DIROIM L4)

10 larvas de la tercera etapa de *Dirofilaria immitis*, que se aislaron recientemente de su vector (huésped intermedio), se añadieron a los pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutriente y el compuesto de ensayo en DMSO. Los compuestos se analizaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Las larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las

larvas se evaluaron después de 72 horas de incubación con el compuesto. Dentro de estas 72 horas de incubación, la mayoría de las larvas en control negativo mudan a larvas de cuarta etapa. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación con el control negativo. En base a la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de concentración-respuesta así como los valores de EC₅₀.

Para los siguientes ejemplos, el EC₅₀ fue <0,1 ppm: 2, 3, 5, 6, 8, 14, 15.

Ensayo in vitro 5: *Litomosoides sigmodontis* (LTMOSI L3)

10 larvas de tercera etapa de *Litomosoides sigmodontis*, que se aislaron recientemente de la cavidad pleural de un roedor infectado, se añadieron a los pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutriente y el compuesto de ensayo en DMSO. Los compuestos se analizaron en un ensayo de concentración-respuesta por duplicado. Las larvas expuestas a DMSO y no se usaron compuestos de prueba como controles negativos. Las larvas se evaluaron después de 72 horas de incubación con el compuesto. La eficacia se determinó como la reducción de la motilidad en comparación con el control negativo. En base a la evaluación de un amplio intervalo de concentración, se calcularon las curvas de concentración-respuesta así como los valores de EC₅₀.

Para los siguientes ejemplos, el EC₅₀ fue <0,1 ppm: 2, 3, 6, 15.

Ensayo in vitro 6: *Cooperia curticei* (COOPCU L3)

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" a 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 de larvas. 100% de eficacia significa que todas las larvas mueren; 0% de eficacia significa que no se mata a las larvas.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 100% a una tasa de aplicación de 20 ppm: 11, 12.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 90% a una tasa de aplicación de 20 ppm: 2, 3, 5, 6, 9, 13.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 80% a una tasa de aplicación de 20 ppm: 4.

Ensayo in vitro 7: *Haemonchus contortus* (HAEMCO L3)

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" a la concentración deseada.

Aproximadamente 40 larvas del gusano rojo del estómago (*Haemonchus contortus*) se transfieren a un tubo de ensayo que contiene una solución de compuesto.

Después de 5 días, se registra el porcentaje de mortalidad de larvas. 100% de eficacia significa que todas las larvas mueren, 0% de eficacia significa que no se mata a las larvas.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 90% a una tasa de aplicación de 20 ppm: 1, 3, 11.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron una buena actividad del 80% a una tasa de aplicación

de 20 ppm: 4, 12.

Ejemplo de formulación

Las formulaciones ejemplares consistieron en la sustancia activa en 10% de Transcutol, 10% de Cremophor EL y 80% de solución salina isotónica. Primero, la sustancia activa se disolvió en Transcutol. Después de la solución en Transcutol, se añadió Cremophor y solución salina isotónica. Estas formulaciones se usaron como formulaciones de servicio en el siguiente ensayo in vivo.

Un ejemplo para una formulación de acuerdo con la presente invención es la siguiente formulación del Ejemplo F1. En este caso, 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.

Solución madre A:

4,0 mg Compuesto ejemplar de la presente invención
0,100 mL Transcutol

Ejemplo de formulación de F1:

0,100 mL de solución madre A,
0,100 mL Cremophor EL, y
0,800 mL solución salina isotónica.

Ensayo in vivo

Haemonchus contortus / *Trichostrongylus colubriformis* / jerbo

Los jerbos, infectados experimentalmente con *Haemonchus* y/o

Trichostrongylus, se trataron una vez durante la prepatencia tardía. Los compuestos de ensayo 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 la aplicación ascendía normalmente a 20 ml/kg como máximo. A modo de ejemplo, un jerbo con 40 g de peso corporal se trató con 0,200 ml de la formulación del ejemplo de formulación F1. Esto correspondió a un tratamiento con 20 mg/kg de peso corporal.

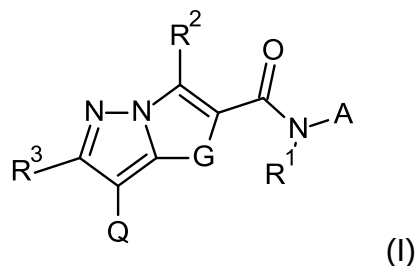
La eficacia se determinó por grupo como la reducción del recuento de gusanos en el estómago y el intestino delgado, respectivamente, después de la necropsia en comparación con el recuento de gusanos en un grupo de control infectado y tratado con placebo.

Los siguientes ejemplos se probaron y tuvieron una actividad de > 70% o más en el tratamiento dado:

Tratamiento	<i>Haemonchus contortus</i>
≤10 mg/kg intraperitoneal	Ej. N° 1; 4

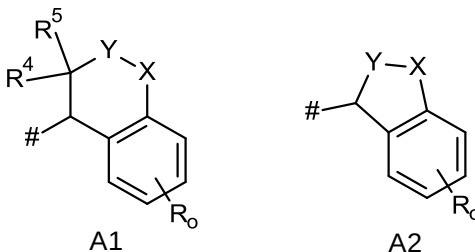
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I),



caracterizado porque:

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, halógenoalcoxi-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 CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷, o

X, Y forman conjuntamente un miembro del anillo seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁸-, -S(O)-NR⁸-, -SO₂-NR⁸- y -SO₂-O-,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH,

alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenocicloalquilo-C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-C₁-C₄-alquilo, -NH-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, NH₂-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-NH-alquilo-C₁-C₄-, (alquilo-C₁-C₄)₂N-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos

de halógeno y $-\text{SO}_2$ -halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂; -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆); -NR⁹R¹⁰; -OR¹¹; -SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²; alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, alqueno-C₂-C₄, cicloalqueno-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -NO₂, ciano, alquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, -S-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -

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

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

- tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- o R⁴ y R⁵ 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,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- o R⁶ y R⁷ 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,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,
- R⁹ y R¹⁰ 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(alquilo-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, -NH-C(O)-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi-C₁-C₄)₂P(=O)-;

heterocicliil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄,

halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-

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

heterocicli-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno;

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-

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

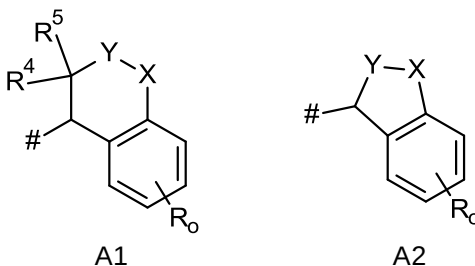
Q se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5- a 10- miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, SF₅, ciano, -CHO, nitro, oxo, alquilo-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxil, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alcoxi-C₁-C₄, ciano-alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), -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 en sí mismo 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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-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(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

caracterizado porque cuando Y es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -OH, y caracterizado porque cuando X es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁶ y R⁷ es -OH,

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷, o

X, Y forman conjuntamente un miembro del anillo seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-O-, -C(O)-NR⁸-, -S(O)-NR⁸-, -SO₂-NR⁸- y -SO₂-O-,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenocicloalquilo-C₃-C₆ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-C₁-C₄-alquilo, -NH-alquilo-C₁-C₄, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, NH₂-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-NH-alquilo-C₁-C₄-,

(alquilo-C₁-C₄)₂N-alquilo-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄-C(O)- que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, benciloxi-C(O)-, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

heterociclilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆);

$-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

$-\text{OR}^{11}$;

$-\text{SR}^{12}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alqueno- $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalqueno- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquino- $\text{C}_2\text{-C}_4$ o fenil-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, ciano, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-C(O)-}$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-C(O)-}$, $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C(O)-N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2$, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{NH}(\text{cicloalquilo-}\text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)(\text{cicloalquilo-}\text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{S-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S(O)-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $-\text{SO}_2\text{-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclilo-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, 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, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, ciano, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{NH}(\text{cicloalquilo-}\text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)(\text{cicloalquilo-}\text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{S-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S(O)-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{-}$ alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $-\text{SO}_2\text{-halógenoalquilo-}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halogenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -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; 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, -S-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-

C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,

R⁹ y R¹⁰ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y (alcoxi-C₁-C₄)₂P(=O)-;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

fenilo, que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales

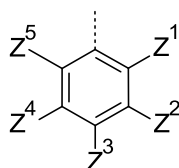
está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, -COOH, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

heterociclil-alquilo-C₁-C₄, 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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

$C_1-C_4)_2$, $-S$ -alquilo- C_1-C_4 , $-S(O)$ -alquilo- C_1-C_4 , $-SO_2$ -alquilo- C_1-C_4 , $-S$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-S(O)$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $-SO_2$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OH$, oxo, tiono, $-COOH$, alcoxi- $C_1-C_4-C(O)-$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH$ (alquilo- C_1-C_4), $-C(O)-N$ (alquilo- C_1-C_4) $_2$, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxialquilo- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo- C_3-C_6 , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo- C_1-C_4), $-N$ (alquilo- C_1-C_4) $_2$, $-S$ -alquilo- C_1-C_4 , $-S(O)$ -alquilo- C_1-C_4 , $-SO_2$ -alquilo- C_1-C_4 , $-S$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-S(O)$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $-SO_2$ -halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

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



(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF_5 , ciano, $-CHO$, nitro, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialcoxi- C_1-C_4 , cicloalquilo- C_3-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 , ciano-alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH$ (alquilo- C_1-C_4), $-N$ (alquilo- C_1-

C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -NH-SO₂-(alquilo-C₁-C₄-alkyl), -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 en sí mismo 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-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -SO₂-(halógenoalquilo-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(halógenoalquilo-C₁-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

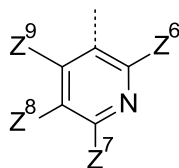
Z¹ y Z² forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes 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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alcoxi-C₁-C₄, ciano-alcoxi-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalcoxi-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), -NH-SO₂-(alquilo-C₁-C₄), -N(SO₂-[alquilo-C₁-C₄])(alquilo-C₁-C₄), (alcoxiimino-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, $-\text{CH}_2\text{-O-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{CH}_2\text{-NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que en sí mismo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, $-\text{CH}_2\text{-S-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-S(O)-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S(O)-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{SO}_2\text{-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{CONH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CONH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHCO(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{NHCO(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHCO(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

Z^2 y Z^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor y oxo, y Z^1 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, SF_5 , ciano, CHO, nitro, $\text{alquilo-C}_1\text{-C}_4$, $\text{halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_4$, $\text{ciano-alcoxi-C}_1\text{-C}_4$, $\text{halógenoalcoxi-C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, $-\text{NH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{N(SO}_2\text{-[alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)](alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{(alcoxiimino-C}_1\text{-C}_4\text{)-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, 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, $-\text{CH}_2\text{-O-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{CH}_2\text{-NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, metilo sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6

miembros que en sí mismo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo o ciano, $-\text{CH}_2\text{-S-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-S(O)-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S(O)-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{-(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{S-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{SO}_2\text{-(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{CONH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{CONH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHCO(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{NHCO(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{NHCO(halógenoalquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

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

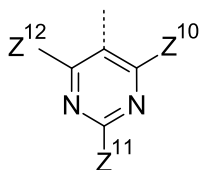


(Q2)

caracterizado porque:

Z^6 , Z^7 , Z^8 y Z^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{NH(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, $-\text{NH(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, $-\text{N(alquilo-C}_1\text{-C}_4\text{)(cicloalquilo-C}_3\text{-C}_6\text{)}$, o

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

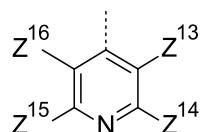


(Q3)

caracterizado porque:

Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, o

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



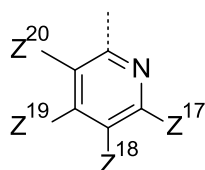
(Q4)

caracterizado porque:

Z^{13} , Z^{14} , Z^{15} y Z^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo- C_1-C_4 , NH_2 , $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-NH-CO-\text{alquilo-}C_1-C_4$ 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 heteroarilo se conecta al anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-OH$, oxo, tiono, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo- C_3-C_6 , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-S-\text{alquilo-}C_1-C_4$, $-S(O)-\text{alquilo-}C_1-C_4$, $-SO_2-\text{alquilo-}C_1-C_4$, $-S-(\text{halógenoalquilo-}C_1-C_4)$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-S(O)-(\text{halógenoalquilo-}C_1-C_4)$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-SO_2-$

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

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

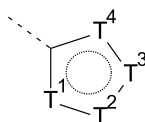


(Q5)

caracterizado porque:

Z¹⁷, Z¹⁸, Z¹⁹ y Z²⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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), o

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



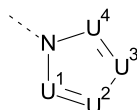
(Q6)

caracterizado porque:

T¹ – T⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, S, C-Z²¹ y N-Z²², en donde no más de uno de T¹ – T⁴ es O, no más de uno de T¹ – T⁴ es S, no más de uno de T¹ – T⁴ es N-Z²², y en donde cada Z²¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, y cada Z²² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-cicloalquilo-C₃-C₆, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, o

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



(Q7)

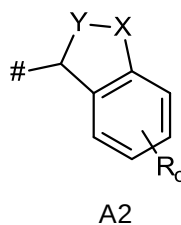
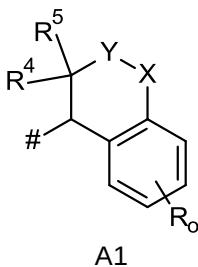
caracterizado porque:

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

caracterizado porque cuando Y es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es -OH, y en donde cuando X es O, S o N-R⁸, ninguno de R⁶ y R⁷ es -OH, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque:

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

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸, en donde al menos uno de X e Y es CR⁶R⁷,

G es S, O, N-R⁸

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₃-C₄, alquinilo-C₃-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆-alquilo-C₁-C₃, ciano-alquilo-C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, -COOH, C₁-C₄-alcoxi-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂; -C(O)-NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆);

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

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 por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, ciano, alcoxi-C₁-C₄-C(O)-, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo-C₁-C₄), -C(O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, -S-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S(O)-halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y -SO₂-halógenoalquilo-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 de el 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, hidroxialquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄-, alcoxi-C₁-C₄-, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄-, -S(O)-alquilo-C₁-C₄-, -SO₂-alquilo-C₁-C₄-,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄-,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-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-,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alcoxi-C₁-C₄-,

alquilo-C₁-C₄-, cicloalquilo-C₃-C₆-, fenil-alquilo-C₁-C₄-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH,

ciano, $-\text{COOH}$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-C(O)-}$, $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C(O)-N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{NH-C(O)-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{C(O)-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{N}(\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{S-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S(O)-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{S-halógenoalquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{S(O)-halógenoalquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-\text{SO}_2\text{-halógenoalquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y $(\text{alcoxi-}\text{C}_1\text{-C}_4)_2\text{P(=O)-}$;

heterociclil-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, 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, $-\text{OH}$, oxo, $\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; fenilo, benzo-cicloalquilo- $\text{C}_5\text{-C}_6$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-\text{OH}$, oxo, $\text{alquilo-}\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógenoalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquilo-C₃-C₆; y

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

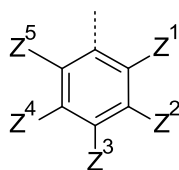
R¹² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno;

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, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-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, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

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



(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , halógenoalcoxi- C_1-C_4 tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, $-NH(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_2$, $-NH(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, $-N(\text{alquilo-}C_1-C_4)(\text{cicloalquilo-}C_3-C_6)$, 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, $-S(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-S(O)(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-SO_2(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, o

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

Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_1-C_4 , halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxi- $C_1-C_4-C(O)-$, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, o

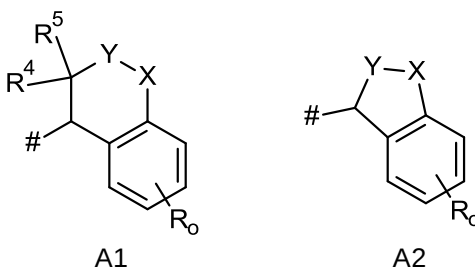
Z^2 y Z^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están conectados, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes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

Z^1 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
caracterizado porque cuando Y es O, S o N-R⁸, R⁴ no es -OH,
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque:

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,

X se selecciona del grupo que consiste en CR⁶R⁷, O, S, y N-R⁸,

Y es CR⁶R⁷,

G es S, O, N-R⁸

R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno,

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄ o cicloalquenilo-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 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, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, hidroxialquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo-C₃-C₆), -N(alquilo-C₁-C₄)(cicloalquilo-C₃-C₆), -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo-C₁-C₄,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-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,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-alquilo-C₁-C₄), alcoxi-C₁-C₄;

alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 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-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)-;

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

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 miembros y heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

R¹¹ 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

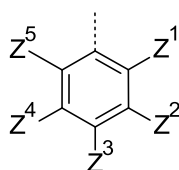
heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros,

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno;

alquilo- C_1-C_4 , que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -COOH; y

un heteroarilo de 6 miembros,

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



(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4), -N(alquilo- C_1-C_4)₂, -NH(cicloalquilo- C_3-C_6), -N(alquilo- C_1-C_4)(cicloalquilo- C_3-C_6), halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, -S-(alquilo- C_1-C_4) y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , -NH(alquilo- C_1-C_4) y -N(alquilo- C_1-C_4)₂,

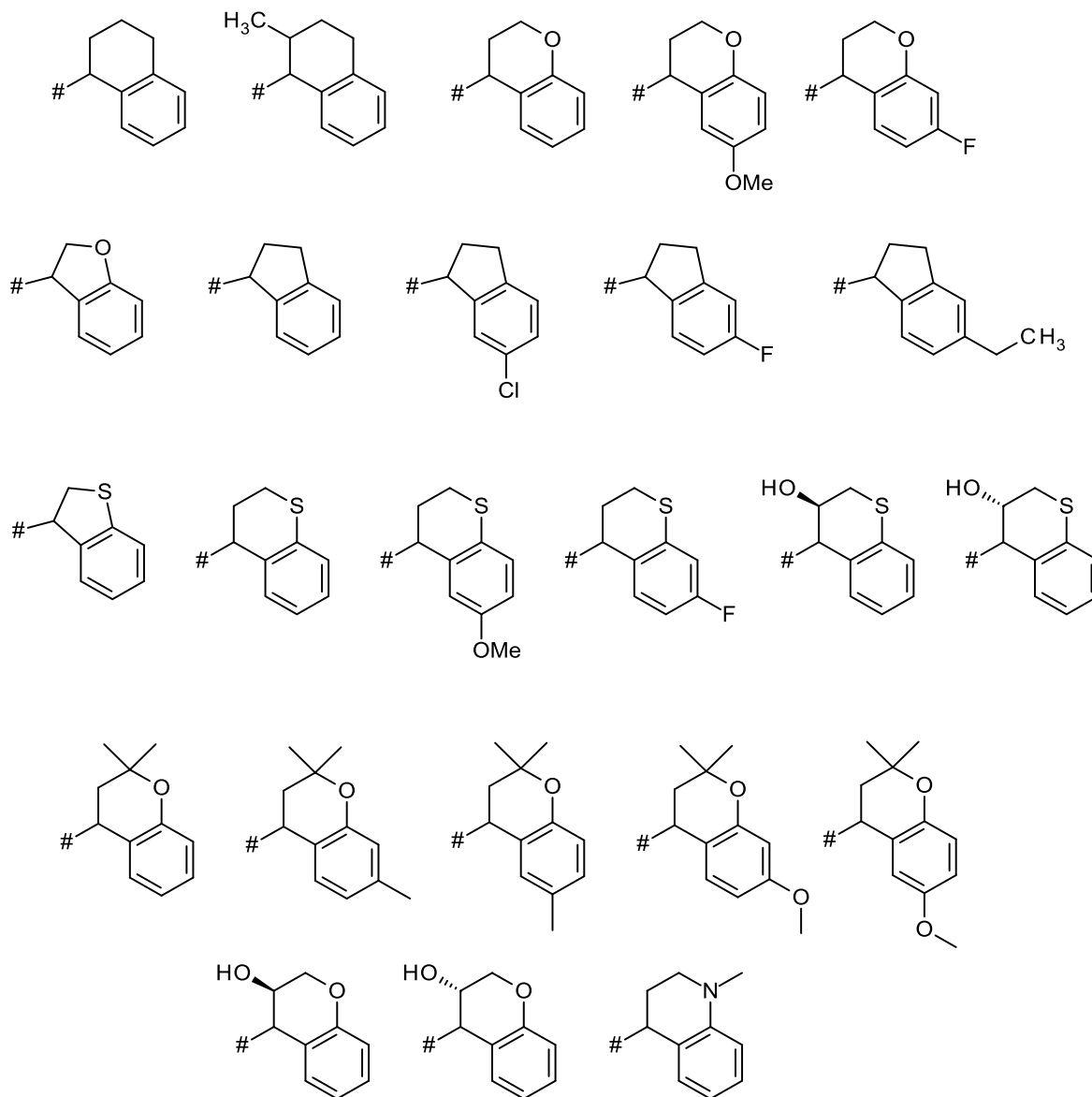
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 y alcoxi- C_1-C_4 ,

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

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizado porque:

A se selecciona del grupo que consiste en



G es S, O, N-R⁸

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

-NR⁹R¹⁰;

-OR¹¹;

-SR¹², -S(O)R¹², -SO₂R¹²;

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

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, 1,2,4-triazolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidro-2*H*-pirano, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazina, morfolina, tiomorfolina, 3,4-dihidroisoquinolina, 2,3-dihidro-indol, 1,3-dihidro-isoindol, 3,9-dioxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 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,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -NH(-C(O)-metil), 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)-;

heterociclil-metilo, heterociclil-etilo, en donde el sustituyente heterociclilo 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;

2,3-dihidro-1H-indeno, y

un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo de oxetano, tietano, pirrolidina, morfolina, tetrahidropirano, piridina y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, oxo, metilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en

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

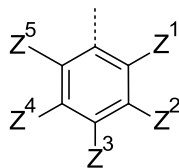
un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina y tetrahidropirano,

R¹² 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 fenilo sustituido de la fórmula (Q1)



(Q1)

caracterizado porque:

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, trifluorometilo, trifluorometoxi,

Z³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, -NH(CH₃) y -N(CH₃)₂,

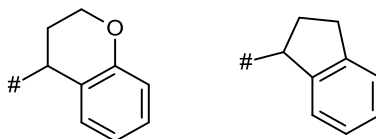
Z⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

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

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, caracterizado porque:

A se selecciona del grupo que consiste en



,

G es S, O, NH, o N-CH₃

R^1 es hidrógeno o metilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en
hidrógeno, cloro, flúor,

$-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

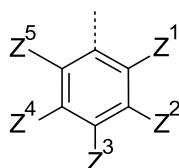
metoxi, etoxi,

metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo,
metoxi y trifluorometilo,

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



(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, $-OH$, metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, trifluorometilo, trifluorometoxi,

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, $-NH(CH_3)$ y $-N(CH_3)_2$,

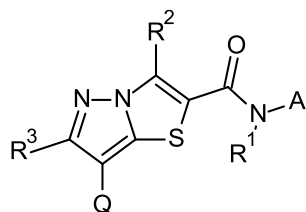
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi,

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

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6, caracterizado porque G is S.

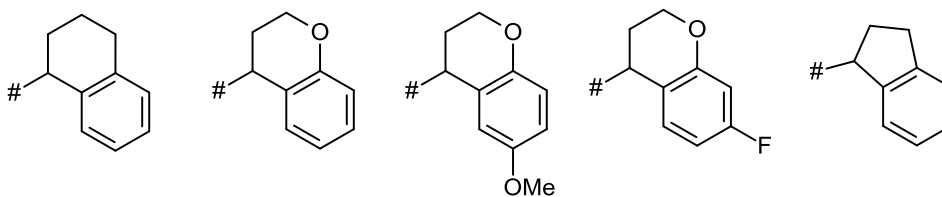
8. Un compuesto de la fórmula general (II):



(II),

caracterizado porque:

A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 es hidrógeno o metilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, cloro, flúor,

metoxi,

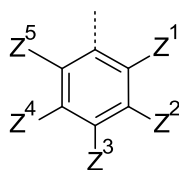
metilo, etilo, propilo, isopropilo,

trifluorometilo y trifluorometoxi,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo,

metoxi y trifluorometilo,

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



(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, - N(alquilo- C_1-C_4)₂, - halógenoalquilo- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y halógenoalcoxi- C_1-C_4 que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

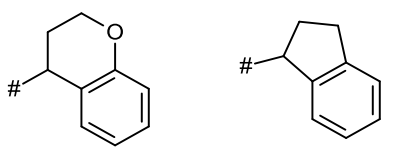
Z^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

Z^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno,

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

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque

A se selecciona del grupo que consiste en

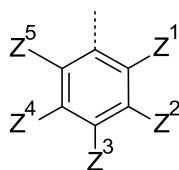


R^1 es hidrógeno,

R^2 es isopropilo,

R^3 es metilo,

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



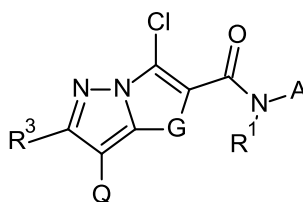
(Q1)

caracterizado porque:

Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, y

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, - $N(CH_3)_2$, trifluorometilo y trifluorometoxi, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, dicho procedimiento comprende la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

en la cual G, A, R^1 , R^3 y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

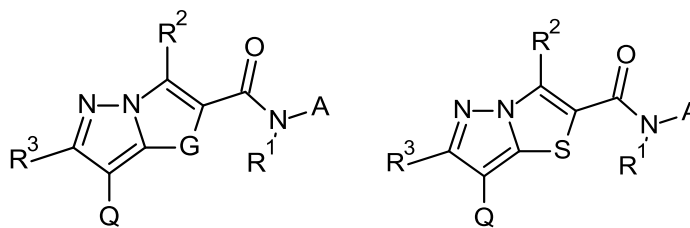
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1F**:



1F,

en la cual R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^9R^{10}$, $-OR^{11}$, y $-SR^{12}$, en las cuales R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) o (II):

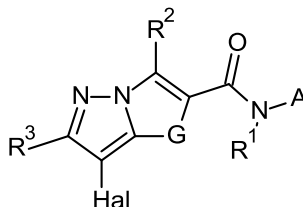


(I)

(II)

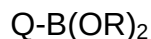
en la cual G , A , R^1 , R^2 , R^3 y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1T**:



1T,

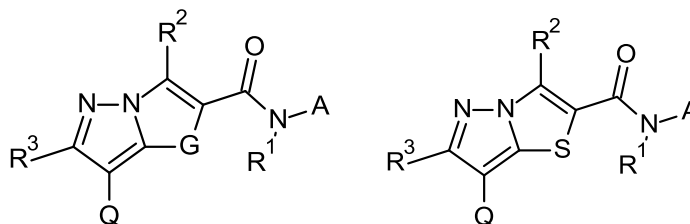
en la cual G , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y en donde Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1H**:



1H,

en la cual Q es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) o

(II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) o (II):

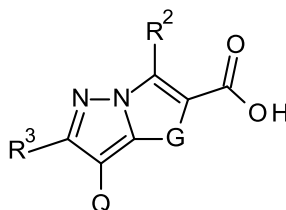


(I)

(II)

en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1W**:



1W,

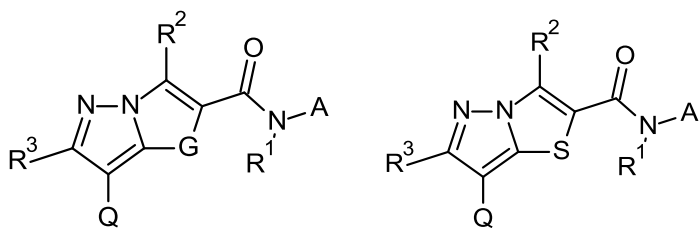
en la cual G, Q, R² y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1M**:



1M,

en la cual R¹ y A son como se define para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) o (II):

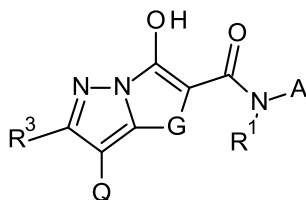


(I)

(II)

en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1X**:



1X,

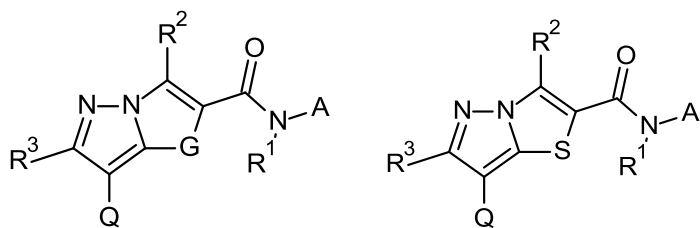
en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1Y**:



1Y,

en la cual R² es alcoxi-C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido según se define para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) o (II):

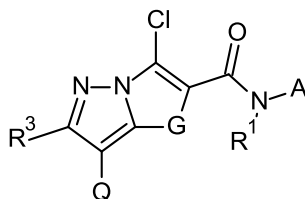


(I)

(II)

en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y R² es alcoxi-C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido según se define para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **1N**:



1N,

en la cual G, Q, A, R¹ y R³ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

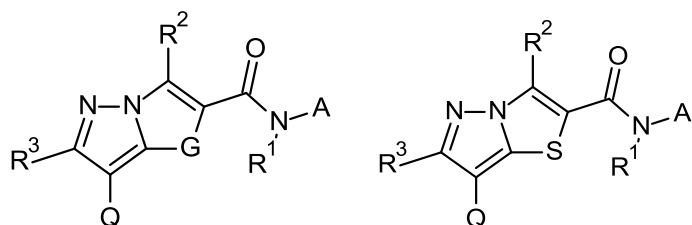
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **2A**:



2A,

en la cual R² es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄, cicloalquenilo-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se define para el compuesto de fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de

1 a 9, Met es magnesio o zinc, y X es cloro, bromo o yodo, proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I) o (II):

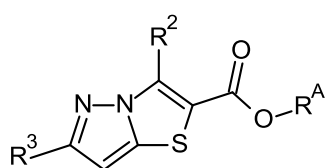


(I)

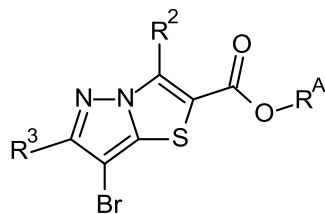
(II)

en la cual G, A, R¹, R³ y Q son como se define para el compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y R² es alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₄, cicloalquenilo-C₃-C₆, alquinilo-C₂-C₄ o fenil-alquilo-C₁-C₄, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido según se define para el compuesto de la fórmula general (I) o (II), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

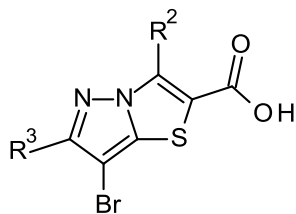
11. Un compuesto de la fórmula general (VI-INT-1), (VI-INT-2), (VI-INT-3) o (IV-INT-1):



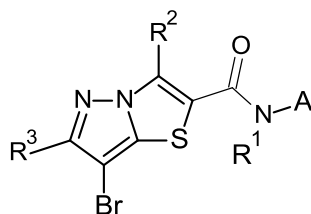
(VI-INT-1)



(VI-INT-2)



(VI-INT-3)



(IV-INT-1)

caracterizado porque

R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y *t*-butilo;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y cicloalquilo- C_3-C_6 ,
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo- C_1-C_4 , y cicloalquilo- C_3-C_6 , y
 A y R^1 son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

12. El uso de compuestos de la fórmula general (VI-INT-1), (VI-INT-2), (VI-INT-3) y (IV-INT-1) de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) y (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el control, tratamiento y/o prevención de una enfermedad.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el control, tratamiento y/o prevención de una enfermedad.

16. Uso de un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el control, tratamiento y/o prevención de una enfermedad.

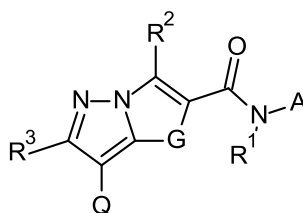
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, 13 o 14, caracterizado porque la enfermedad es una infección helmíntica.

18. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I) o (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el control de infecciones por helmintos en humanos y/o animales.

Nuevos derivados de pirazol bicíclicos

Resumen

La invención abarca nuevos compuestos de pirazol bicíclicos de la fórmula general (I):



(I),

en la cual G, A, R¹, R², R³ y Q son como se definen en el presente, procedimientos para la elaboración de dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para la elaboración de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, control y/o prevención de enfermedades, en particular de infecciones con helmintos, como un único agente o en combinación con otros principios activos.