

NUEVOS DERIVADOS DE QUINOLINA

La presente invención proporciona nuevos derivados de quinolina de la fórmula general (I), según se describe y define en el presente, procedimientos para la preparación de dichos compuestos, compuestos intermedios útiles para la preparación 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 especial, 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 ingredientes 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 aquellas áreas de alta exposición a la infección por dirofilariasis canina. 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.

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

La patente WO2017103851 describe quinolin-3-carboxamidas como inhibidores de la H-PGDS, que son útiles para tratar la aterosclerosis, psoriasis, sinusitis y distrofia muscular de Duchenne.

El documento WO2018087036 divulga quinolina-3-carboxamidas como antihelmínticos en el campo médico, especialmente veterinario.

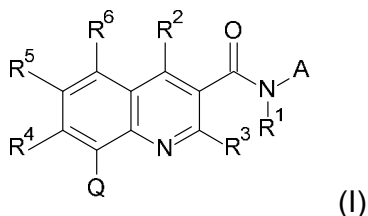
Sin embargo, el estado de la técnica no describe los nuevos derivados de quinolina de la fórmula general (I) de la presente invención tal como se describe y define en este documento.

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 canales de potasio Slo-1 regulados por calcio 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.

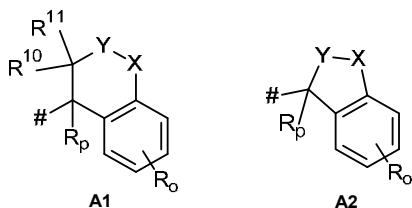
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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 ó 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,

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

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

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, 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 ó 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 por 1, 2 ó 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 tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,

R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,

- R⁴ 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, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ 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, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄-alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),
- o R⁷ y R⁸ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo-C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y alcoxi-C₁-C₄,

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

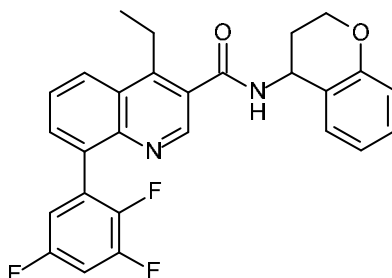
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

o R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 3 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo-C₃-C₆ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH o alcoxi-C₁-C₄ y en donde cuando X es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH o alcoxi-C₁-C₄;

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está excluido;

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

DEFINICIONES

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan 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. Por lo general, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando estén presentes, sea 1, 2, 3, 4 ó 5, en especial 1, 2 ó 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 ó 5, particularmente 1, 2, 3 ó 4, más particularmente 1, 2 ó 3, incluso más particularmente 1 ó 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.

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

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 por 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 memoria descriptiva 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:

La expresión "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 anteriormente, y en el cual 1 ó 2 átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxil, 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-hidroxil-2-metilpropilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 1-hidroxil-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 anteriormente, *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 anteriormente, por ejemplo, un grupo metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, isopropsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo o *terc*-butilsulfanilo, un grupo metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, isopropsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo o *terc*-butilsulfinilo, o un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropsulfonilo, *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 anteriormente, y en el 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 ("fluoroalqueno-C₁-C₄"). Dicho grupo halógenoalqueno-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 anteriormente, *por ejemplo*, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, o *terc*-butoxi, o un isómero de los mismos.

El término “halógenoalcoxi-C₁-C₄” significa un grupo alcoxi-C₁-C₄ monovalente, saturado, lineal o ramificado como se define anteriormente, 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 “isopropenilo”), 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 ó 4 átomos de carbono. Dicho grupo alquinilo-C₂-C₄ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (o “propargilo”), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo o 1-metilprop-2-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término “cicloalquilo-C₃-C₆” significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 ó 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 anteriormente, 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 "benzo-cicloalquilo-C₅-C₆" significa un anillo de hidrocarburo bicíclico monovalente en donde un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado, monovalente que contiene de 5 ó 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 ó 10 átomos en el anillo en total (un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), particularmente 4, 5 ó 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 azetidino, oxetano o tetrahydro, por ejemplo; o un anillo de 5 miembros, como tetrahydrofuranilo, oxolanilo, 1,3-dioxolanilo, tioranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,1-dioxotioranilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo o 1,2,4-triazolidinilo, por ejemplo; o un anillo de 6 miembros, como tetrahydropiranilo, tetrahydrothiopyranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditiolanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, oxanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo o 1,2-oxazinano, 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, azaespiro[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaespiro[3.3]heptilo, tiaazaespiro[3.3]heptilo, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxaazaspiro[2.5]octilo, azaspiro[4.5]decilo, oxazaespiro[5.5]undecilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, azaespiro[5.5]undecilo, o uno de los 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 ó 10 miembros" significa un anillo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico que tiene 6 ó 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 ó 10 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 10 miembros"), particularmente 5 ó 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, dihidropiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, 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, y a 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*, 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 ó 4 átomos de carbono.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", tal como se utiliza en el presente, *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 ó 6 átomos de carbono.

Cuando se proporciona un intervalo 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 especial 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 especial 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 la que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles, *por ejemplo* en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. 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 olefinicos 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.

El término "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% u 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 cuales 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.

Los compuestos preferidos son aquellos 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 en estado de la técnica, tal como por ejemplo cromatografía, especialmente cromatografía quiral.

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, dicitohexilamina, 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.

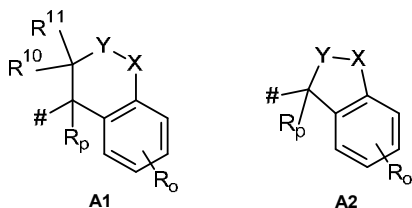
Esto aplica análogamente a los casos en que se han obtenido productos intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos, con composición estequiométrica desconocida (si se define).

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0, 1, 2, 3 ó 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,

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

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

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

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, -CHO, -OH, alquilo-C₁-C₄, 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 ó 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 por 1, 2 ó 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 tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,

- R³ es hidrógeno, o alquilo-C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, flúor, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,
- o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),
- R⁹ 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,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

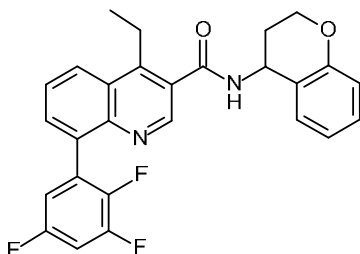
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄ y alcoxí-C₁-C₄,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -OH o alcoxí-C₁-C₄, y

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, ninguno de R⁷ y R⁸ es -OH o alcoxí-C₁-C₄;

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

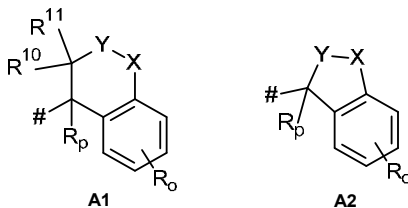


está excluido;

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0, 1 ó 2,

- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₄, y alcoxi-C₁-C₄, ciano, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄,
- X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S, y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, cicloalquilo-C₃-C₆, 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 tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂,

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,

o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),

R⁹ es alquilo-C₁-C₄,

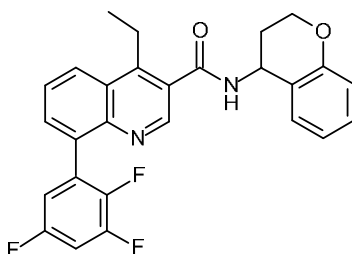
R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄,

R¹¹ es hidrógeno,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH o alcoxi-C₁-C₄;

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

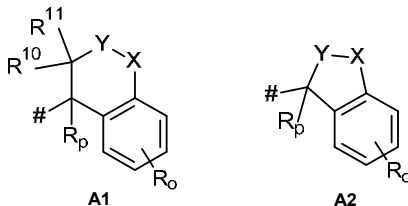


está excluido;

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



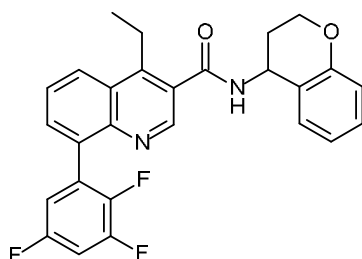
o es 0, 1 ó 2,

- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄ y ciano,
- R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄,
- X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S, y N-R⁹,
- Y es CR⁷R⁸ u O,
- R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,
- R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, -NH₂, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, ciano, alquilo-C₁-C₄, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi-C₁-C₄,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,
o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),
- R⁹ es alquilo-C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH y alquilo-C₁-C₄,

R¹¹ es hidrógeno,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

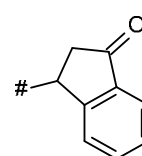
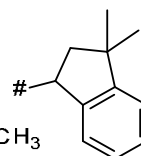
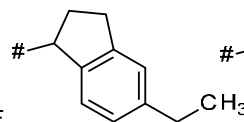
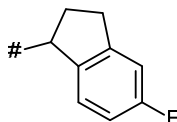
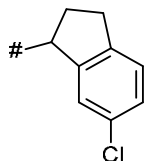
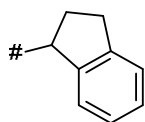
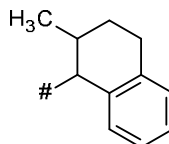
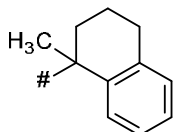
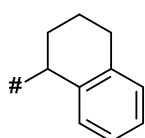


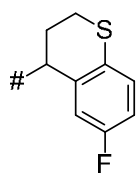
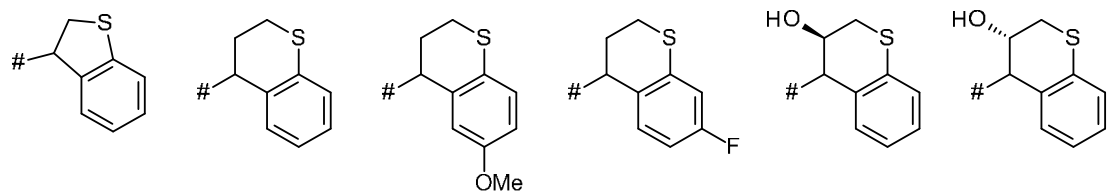
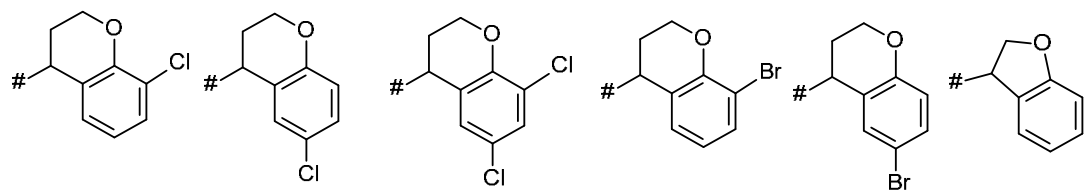
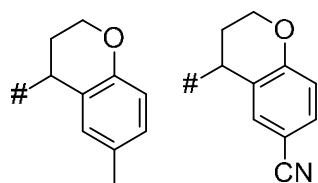
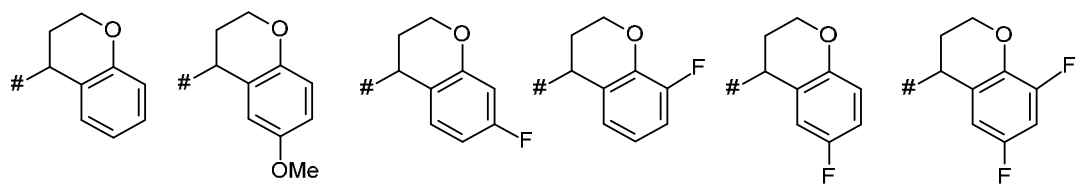
está excluido;

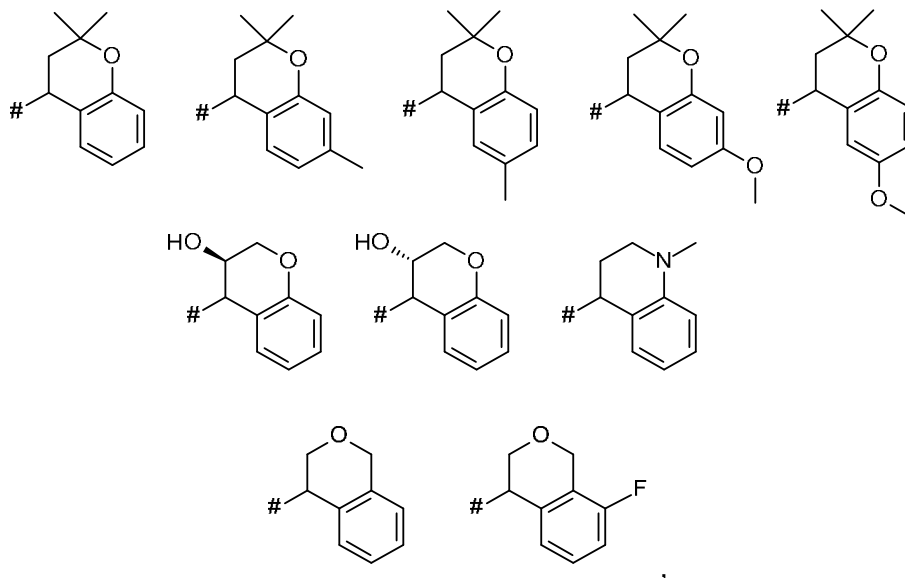
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

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

A se selecciona del grupo que consiste en

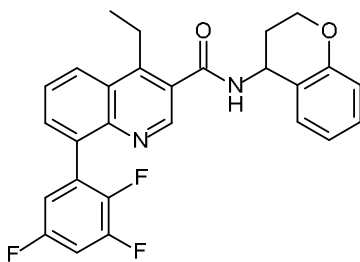






- R¹ es hidrógeno o metilo,
- R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o metilo,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y NH₂, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,
- Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

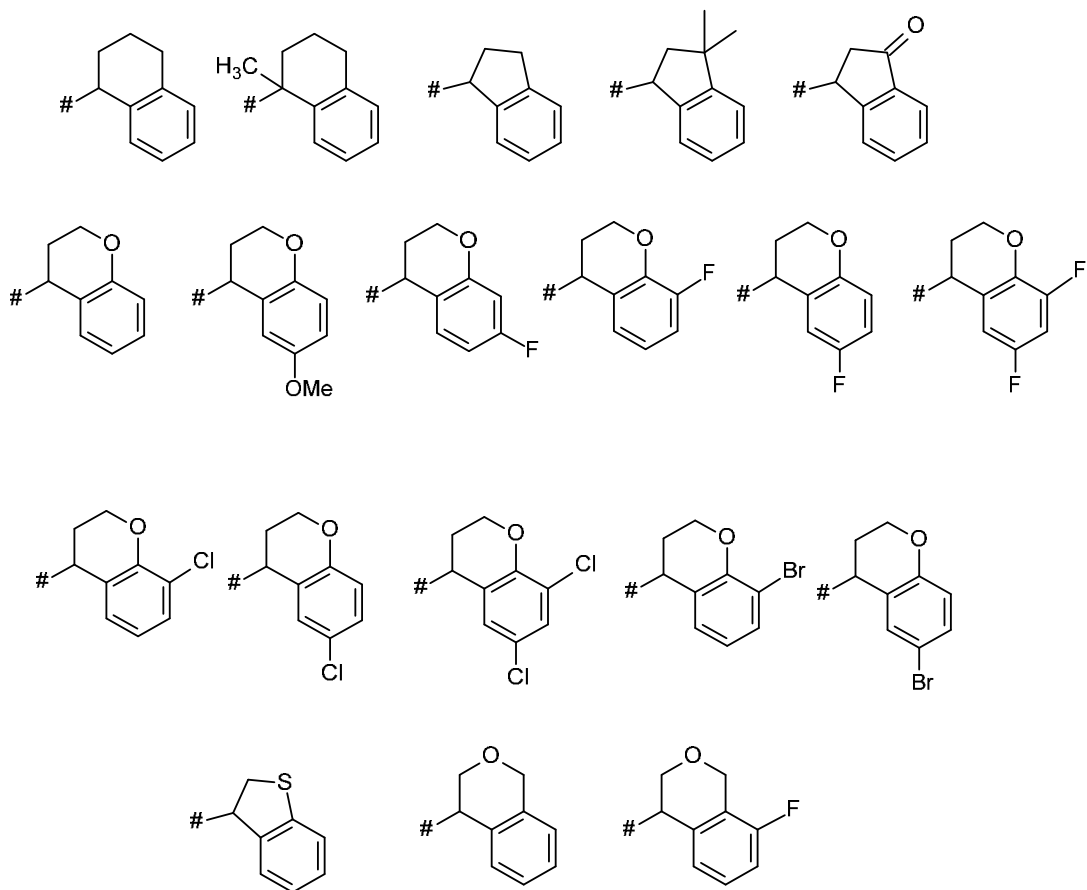


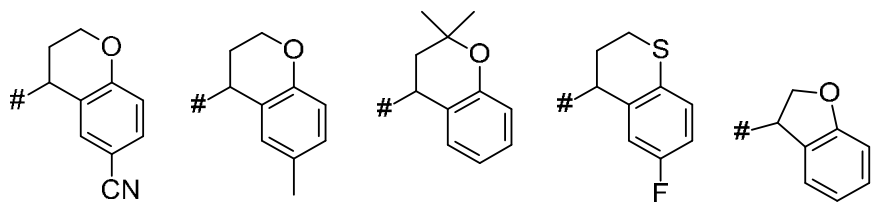
está excluido;

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) anterior, en la cual:

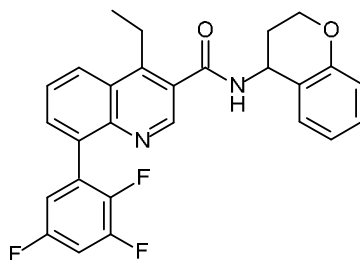
A se selecciona del grupo que consiste en





- R¹ es hidrógeno o metilo,
- R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o metilo,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi, isopropoxi y trifluorometilo, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, trifluorometoxi y NH₂,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,
- Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

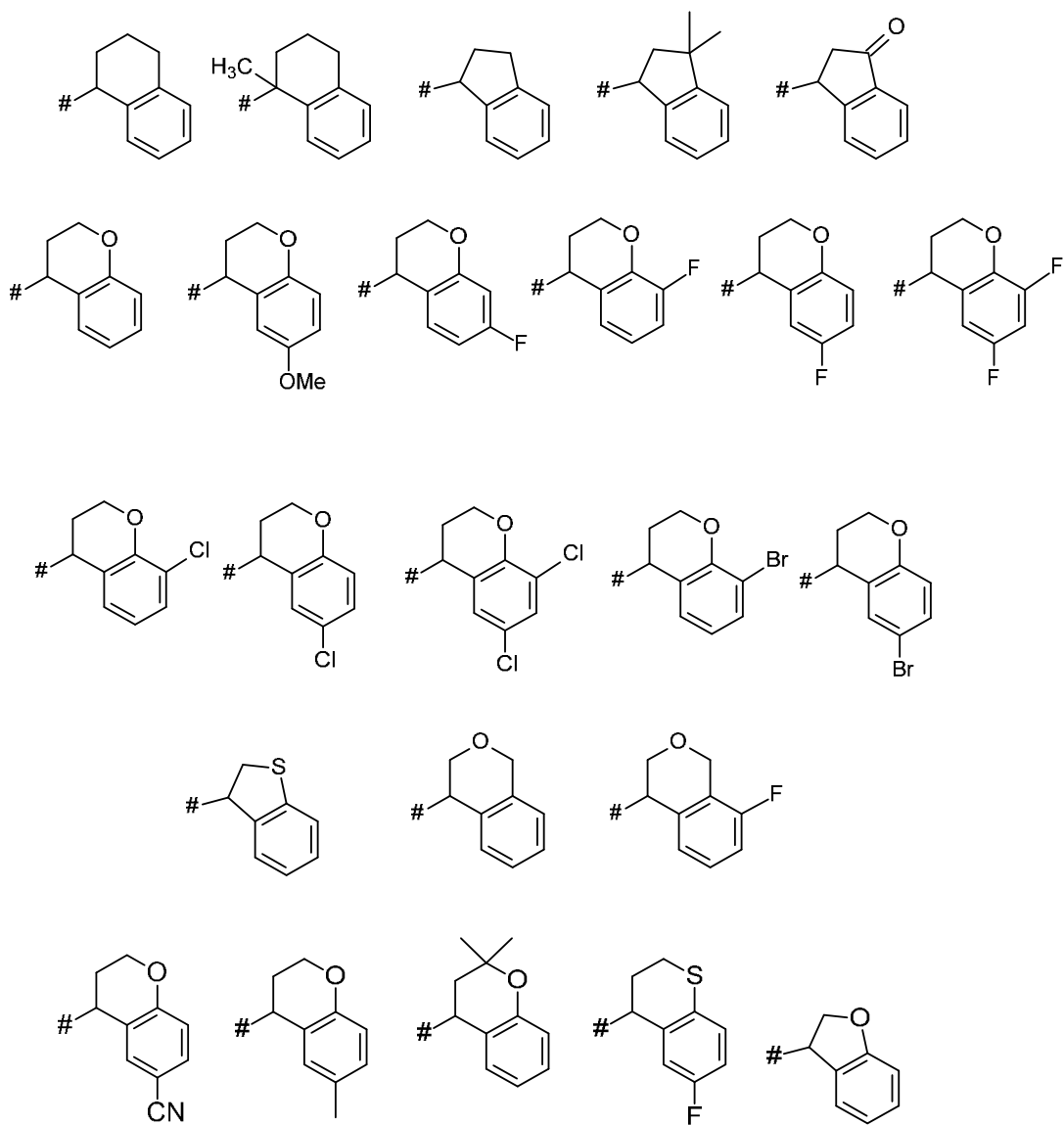


está excluido;

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) anterior, en la cual:

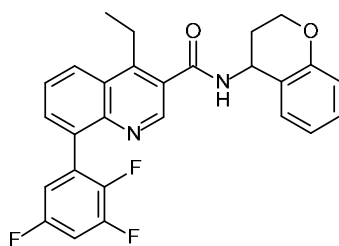
A se selecciona del grupo que consiste en



R¹ es hidrógeno o metilo,

- R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o metilo,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y NH₂, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, OH, ciano, metilo, metoxi y trifluorometilo,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -OH, ciano, metilo y metoxi,
- Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

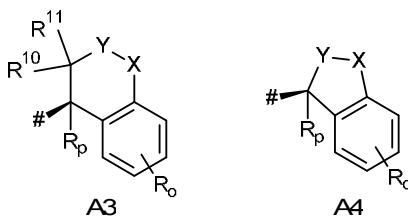


está excluido;

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

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

- A es A3 o A4



- o es 0 ó 1,
- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄ y ciano,
- R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄,
- X se selecciona del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S, y N-R⁹,
- Y es CR⁷R⁸ u O,
- R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,
- R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,
- R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, NH₂, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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,
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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,
- 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,
o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),

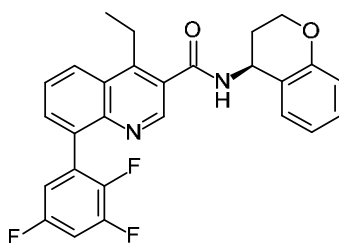
R⁹ es alquilo-C₁-C₄,

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

R¹¹ es hidrógeno,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



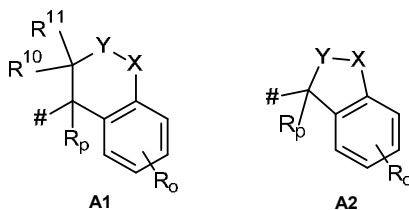
está excluido;

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

A es A1 o A2,



o es 0, 1 ó 2,

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

R_p es hidrógeno,

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

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

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

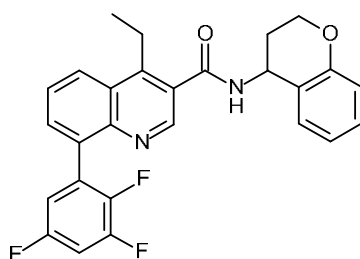
R⁹ es alquilo-C₁-C₄,

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

R¹¹ es hidrógeno,

en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH o alcoxi-C₁-C₄,

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

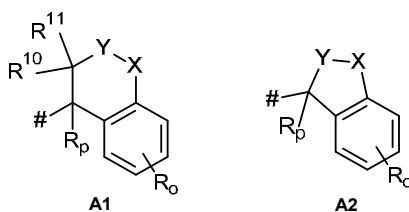


está excluido;

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

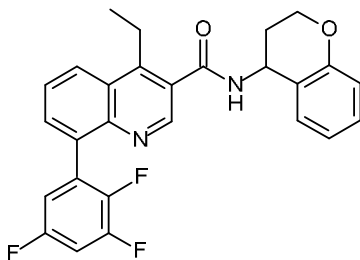
En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0, 1 ó 2,

- R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₄, y alcoxi-C₁-C₄, ciano, halógenoalquilo-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno,
- R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₄,
- X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, S, y N-R⁹, en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,
- R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄, o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),
- R⁹ es alquilo-C₁-C₄,
- R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo-C₁-C₄ y alcoxi-C₁-C₄, y
- R¹¹ es hidrógeno,
- en donde cuando Y es O, S o N-R⁹, R¹⁰ no es -OH o alcoxi-C₁-C₄,
- y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

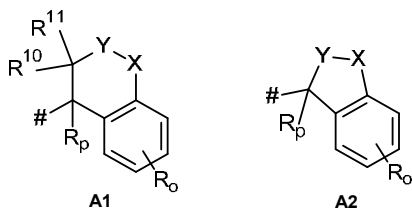


está excluido;

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) anterior, en la cual:

- A es A1 o A2,



o es 0, 1 ó 2,

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

R_p es hidrógeno,

X, Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷R⁸, O, y S,

en donde al menos uno de X e Y es CR⁷R⁸,

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

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

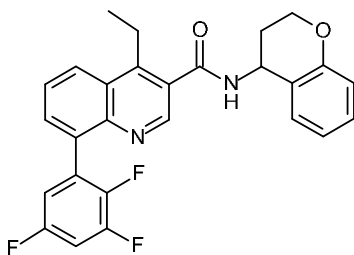
o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),

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

R¹¹ es hidrógeno,

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

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

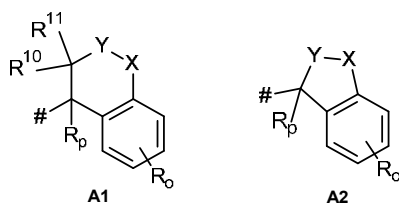


está excluido;

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0 ó 1,

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

R_p es hidrógeno,

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

Y es CR⁷R⁸,

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

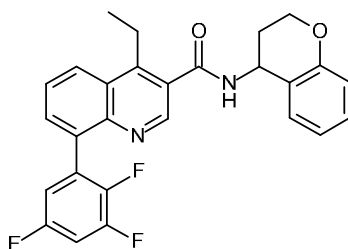
R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,

R⁹ es alquilo-C₁-C₄,

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

R¹¹ es hidrógeno,

y en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

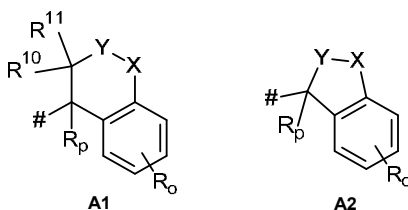


está excluido;

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0 ó 1,

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

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

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

Y es CR⁷R⁸ u O,

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,

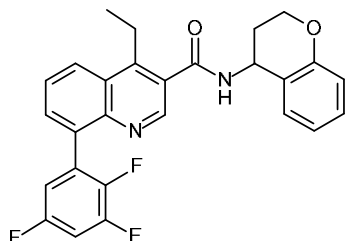
o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un grupo oxo (=O),

R⁹ es alquilo-C₁-C₄,

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

R^{11} es hidrógeno,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

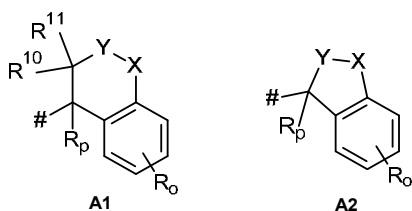


está excluido;

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) anterior, en la cual:

A es A1 o A2,



o es 0 ó 1,

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

R_p es hidrógeno,

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

Y es CR^7R^8 u O,

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,

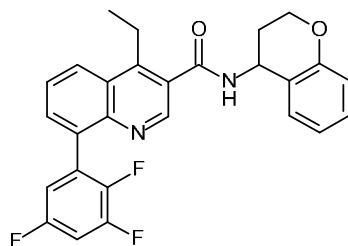
R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄,

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

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

R¹¹ es hidrógeno,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

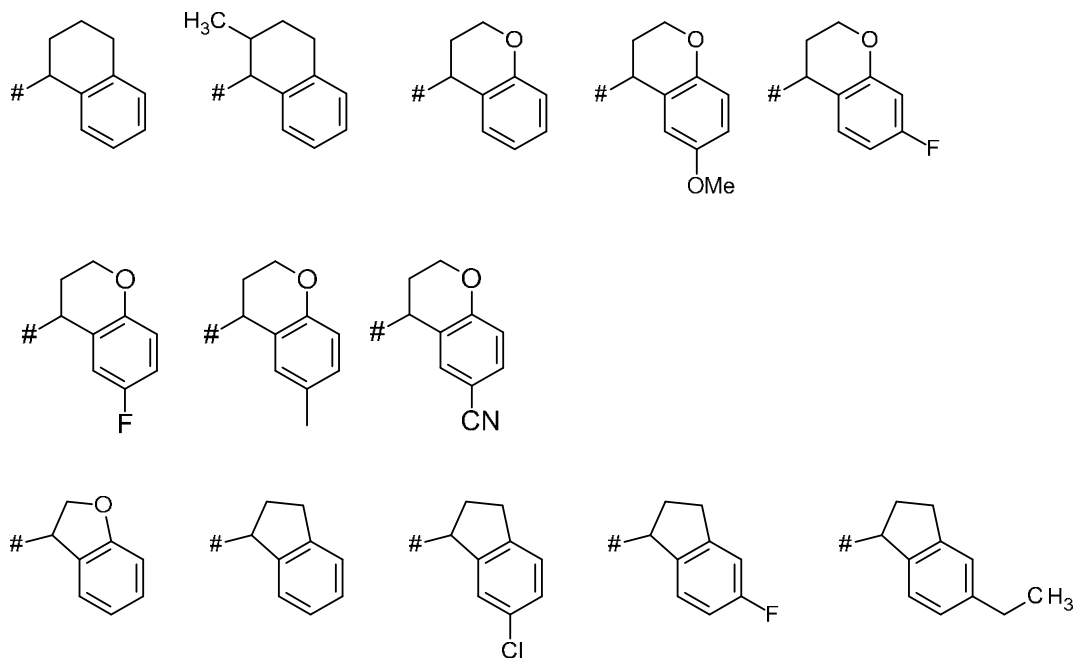


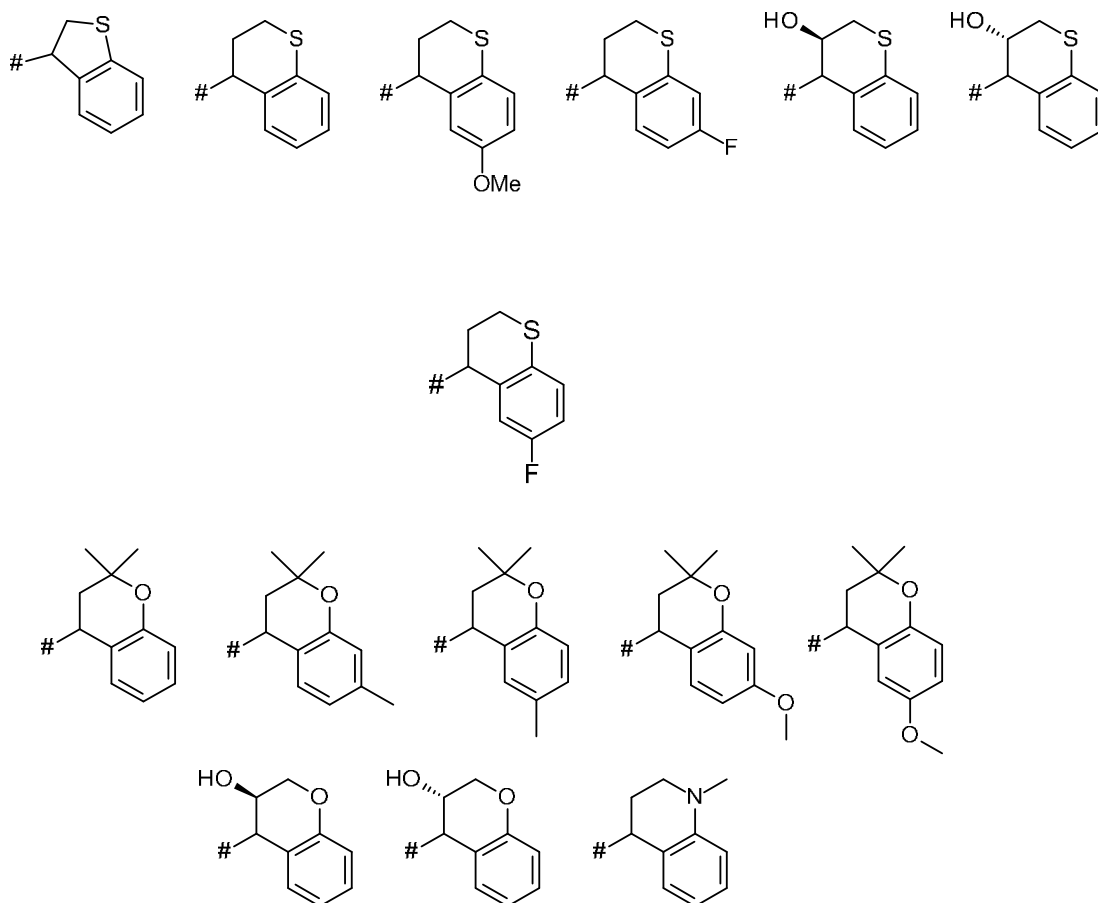
está excluido;

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

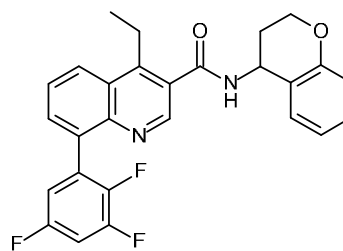
En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) anterior, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en





en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

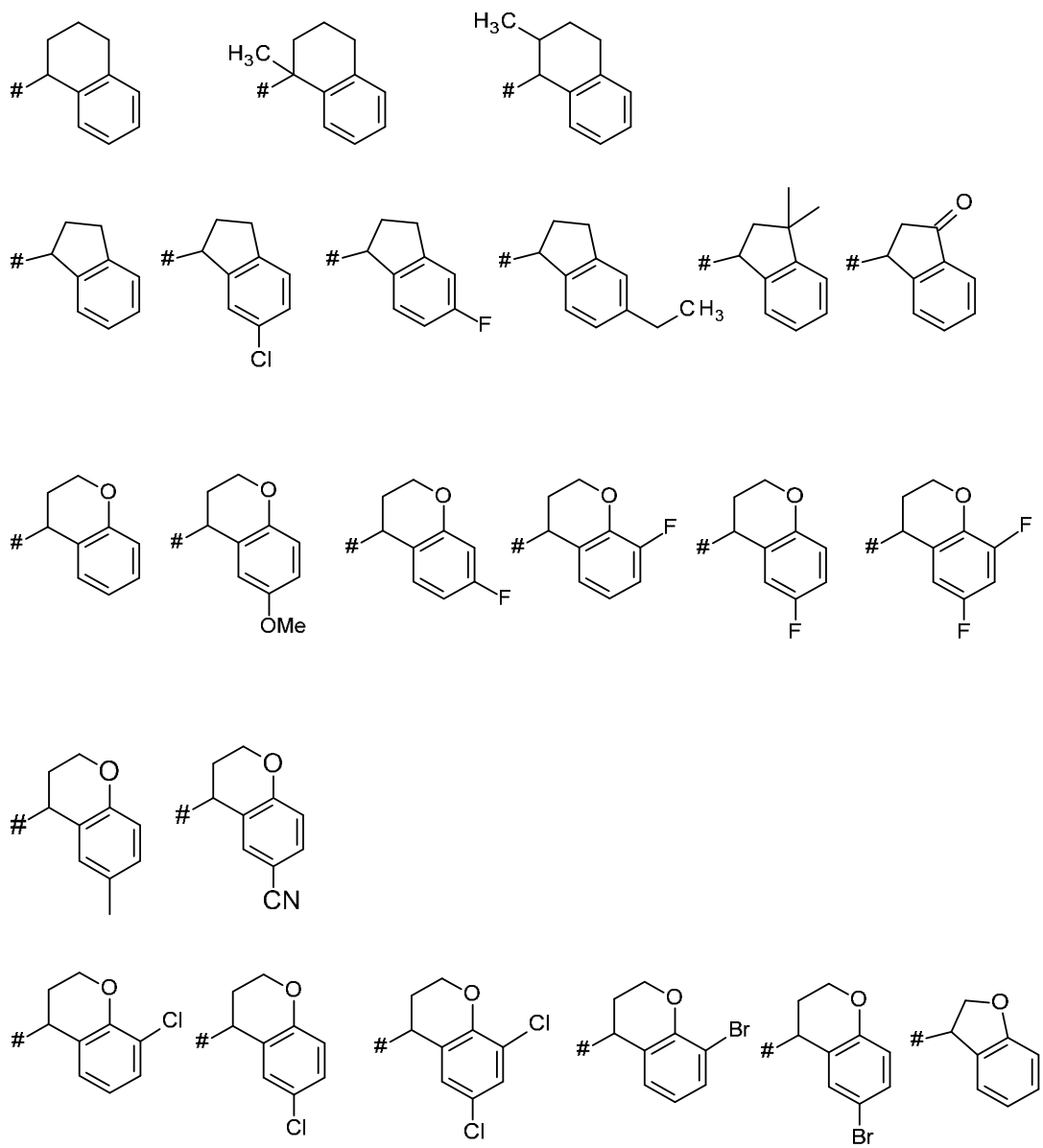


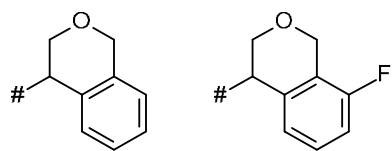
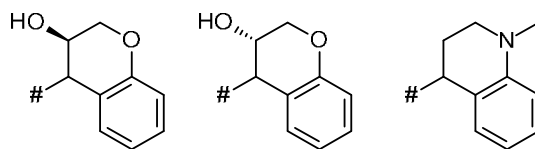
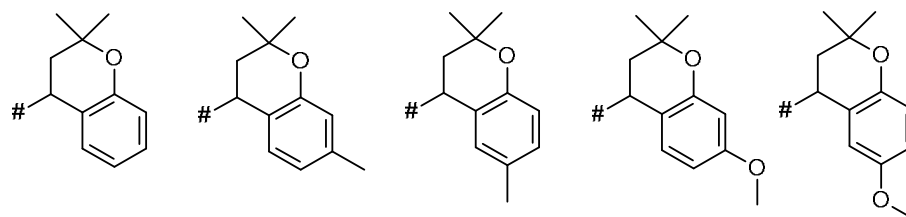
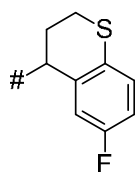
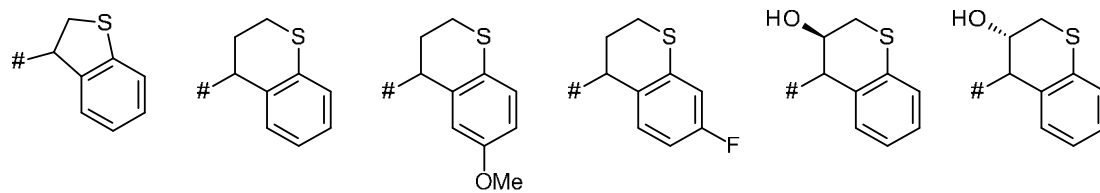
está excluido;

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

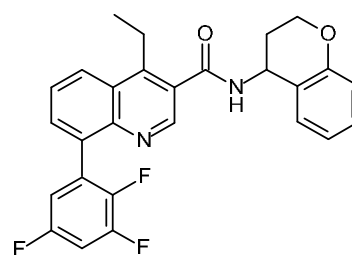
En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) anterior, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en





en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula

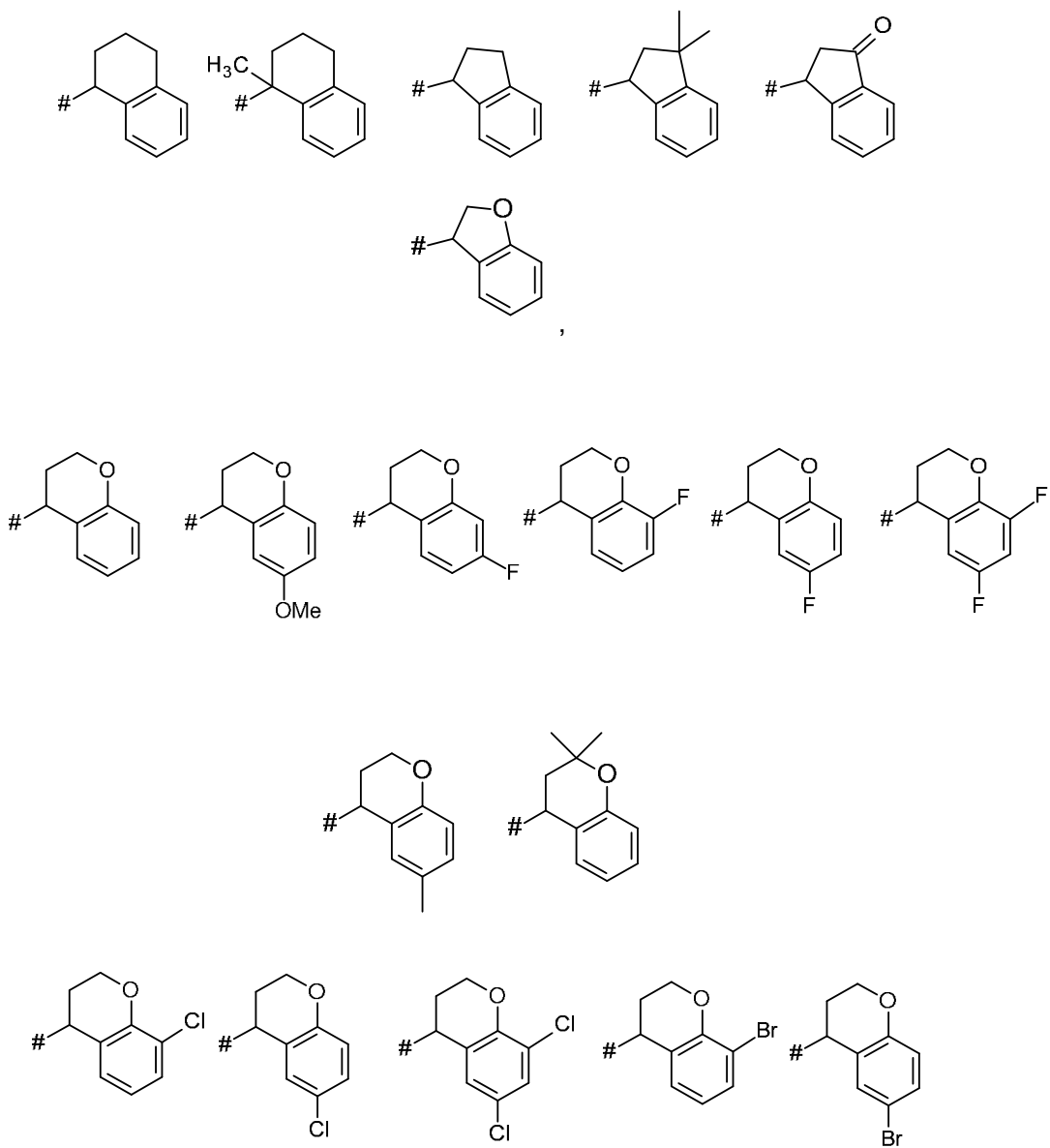


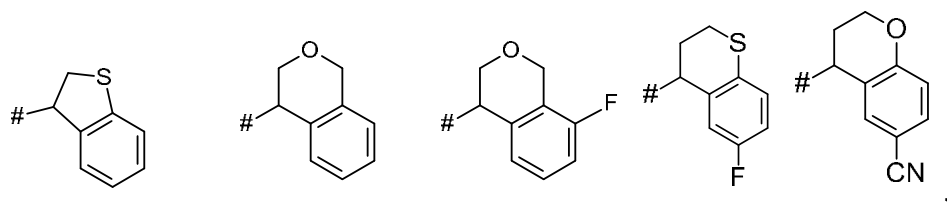
está excluido;

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

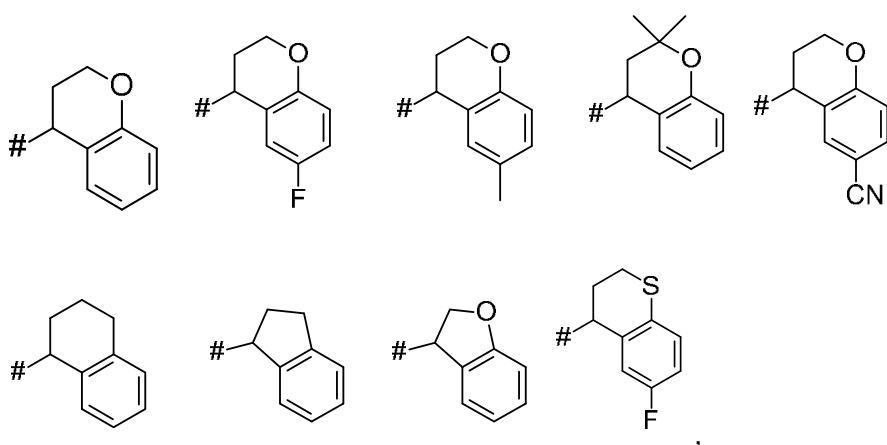
En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) anterior, en la cual:

A se selecciona del grupo que consiste en

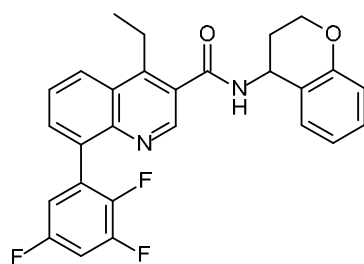




preferentemente



en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



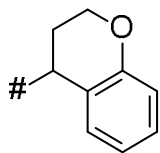
está

excluido;

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

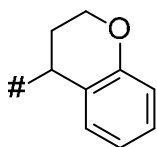
En otro modo de realización del primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) anterior, en la cual:

A se selecciona de un grupo A¹ como se define anteriormente en cualquier parte del presente;



preferentemente, A es ;

con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando

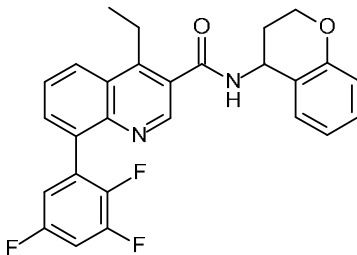


A es .

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

R² se selecciona del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piran-4-il, 3,6 dihidro-2H-piran-4-il, etilo y 3-fluoroazetidin-1-il,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



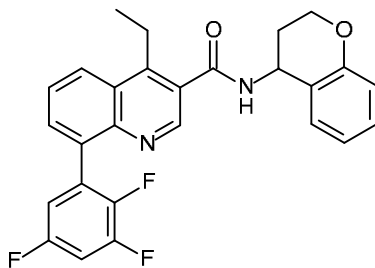
está excluido;

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) anterior, en la cual:

R_p es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



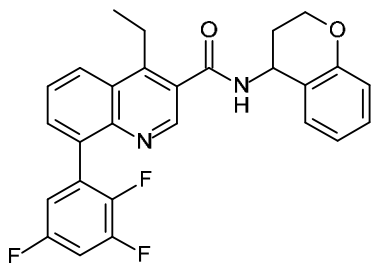
está excluido;

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) anterior, en la cual:

R_p es hidrógeno o metilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



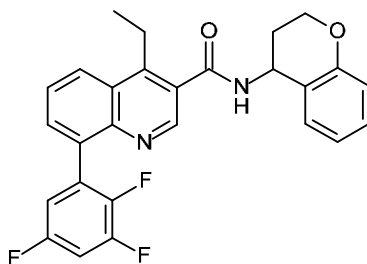
está excluido;

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) anterior, en la cual:

R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₄,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



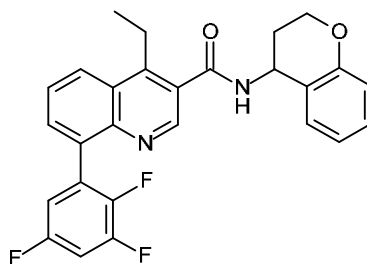
está excluido;

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) anterior, en la cual:

R³ es hidrógeno o metilo,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



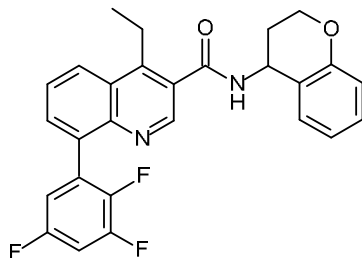
está excluido;

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) anterior, en la cual:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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, NH₂, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

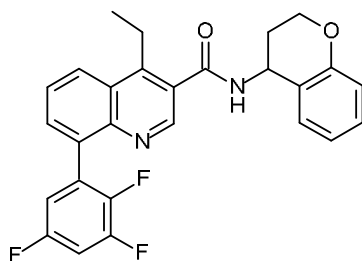
excluido;

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) anterior, en la cual:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, -OH, ciano, metilo, metoxi, isopropoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y NH₂, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

excluido;

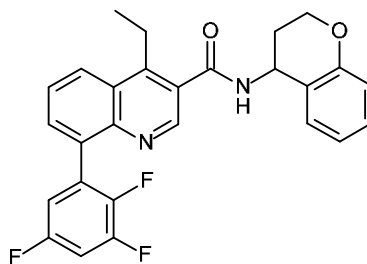
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

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

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

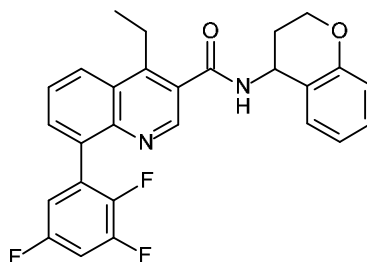
excluido;

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) anterior, en la cual:

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

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

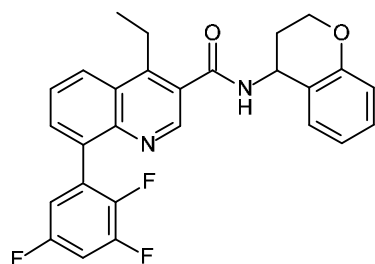
excluido;

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) anterior, en la cual:

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 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,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

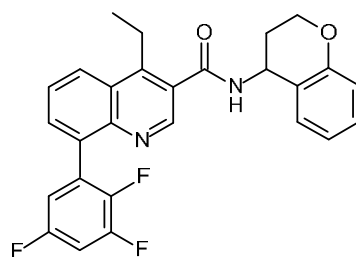
excluido;

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) anterior, en la cual:

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

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



está

excluido;

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) anterior, en la cual:

R² es tetrahidro-2H-piran-4-il,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

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) anterior, en la cual:

R² es 3,6-dihidro-2H-piran-4-il,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

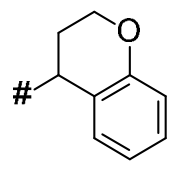
y estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

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

R² es etilo,

R⁴ 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, halógenoalcoxi-C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, alquilo-C₁-C₄-C(O)-, -NH₂, -NH(alquilo-C₁-C₄), -N(alquilo-C₁-C₄)₂, -S-alquilo-C₁-C₄, -S(O)-alquilo-C₁-C₄, -SO₂-alquilo-C₁-C₄, preferentemente hidrógeno, halógeno y alcoxi-C₁-C₄, más preferentemente flúor, cloro, metoxi e isopropoxi,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,



con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando A es

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) anterior, en la cual:

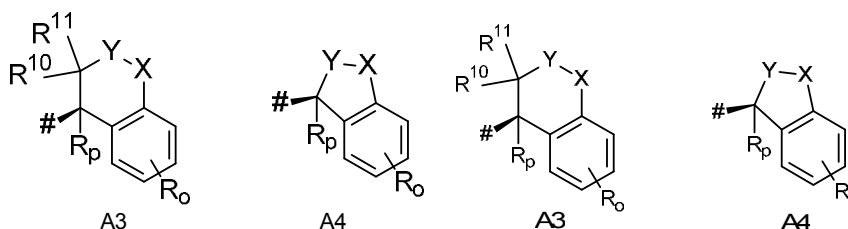
R² es 3-fluoroazetidin-1-il,

Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

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) anterior, en la cual

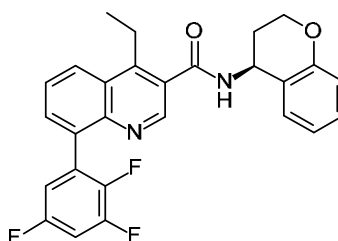
A es A3 o A4



en donde

R_p se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₄; preferentemente hidrógeno,

en donde un compuesto de acuerdo con la fórmula



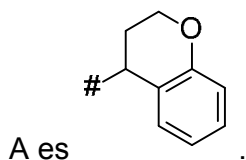
está excluido;

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

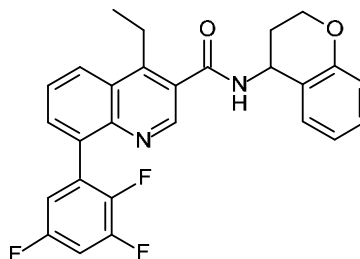
En un aspecto adicional de la presente invención en cualquiera o en todos los modos de realización descritos en cualquier parte del presente en la definición de X y/o Y, se excluye "NR⁹" tal como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención abarca los compuestos de la fórmula (I), como se define en cualquiera de los modos de realización del presente, en donde:

R⁴ tiene el significado que se define en cualquier parte del presente, con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno cuando R² es etilo y cuando



Además, un compuesto de acuerdo con la fórmula



se excluye de la presente invención.

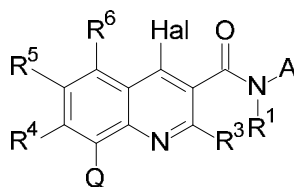
En particular, en un modo de realización adicional del primer aspecto, la presente invención abarca combinaciones de dos o más de los modos de realización mencionados anteriormente bajo el encabezamiento "modos de realización adicionales del primer aspecto de la presente invención".

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) anterior.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas 1 a 5 como se muestra en la Sección Experimental de la presente invención (Procedimientos Generales). Los esquemas y procedimientos descritos ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no pretenden ser limitantes. Queda claro para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones, como se ejemplifica en los esquemas 1 a 5, se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en estos esquemas, por lo tanto, no pretende ser restrictivo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ se puede lograr antes y/o después de las transformaciones 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.

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



1N,

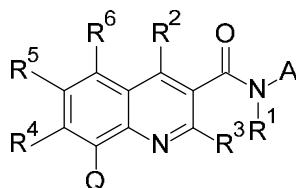
en la cual A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente, y Hal es halógeno, particularmente cloro y bromo, para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1F** :



1F,

en la cual R² es 3-fluoroazetidina,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):

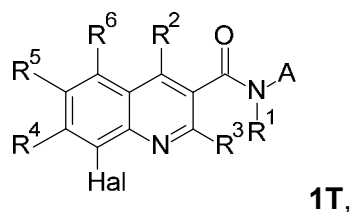


(I),

en la cual A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen anteriormente y R² es 3-fluoroazetidina,

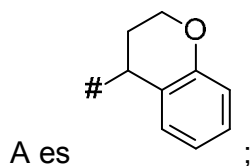
luego opcionalmente convertir dicho compuesto en solvatos, sales y/o solvatos de dichas sales utilizando los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos.

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

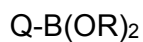


en la cual A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente y en la cual Hal es halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo,

con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando



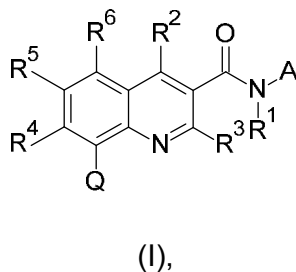
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1H**:



1H,

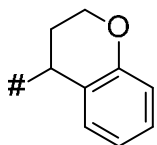
en la cual Q es 2,3,5-trifluorofenilo, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambos R son pinacolato,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):



en la cual A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente y Q es 2,3,5-trifluorofenilo,

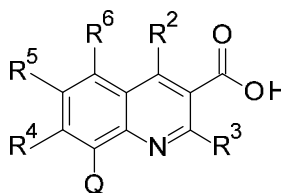
con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando



A es ,

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.

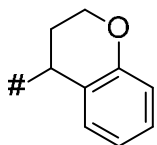
De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se define anteriormente, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general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



1W,

en la cual Q, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente,

con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando



A es ;

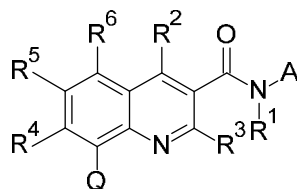
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **1M**:



1M,

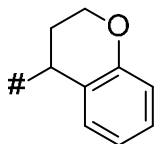
en la cual R^1 y A son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):



(I),

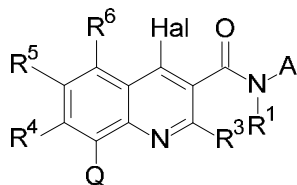
en la cual A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y Q son como se definen anteriormente, con la condición de que R^4 no sea hidrógeno, cuando R^2 es etilo y cuando



A es

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



1N,

en la cual Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente y Hal es halógeno, particularmente cloro y bromo,

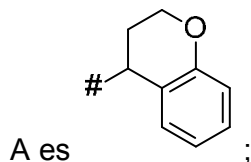
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **2A**:



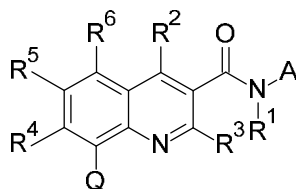
2A,

en la cual R² es etilo o 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, Met es magnesio o zinc, y X es cloro, bromo o yodo,

con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando

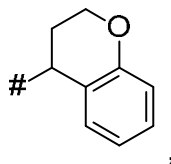


proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):



(I),

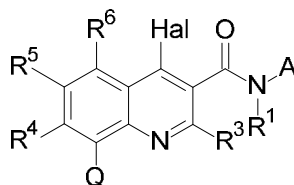
en la cual A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se define anteriormente y R² es etilo, o 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, con la condición de que R⁴ no sea



hidrógeno cuando R² es etilo y cuando A es

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.

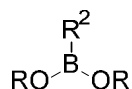
De acuerdo con un modo de realización alternativo del segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) como se define anteriormente, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general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



1N,

en la cual Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) como se define anteriormente y Hal es halógeno, particularmente cloro y bromo,

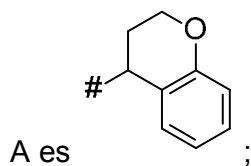
para reaccionar con un compuesto de la fórmula general **2P**:



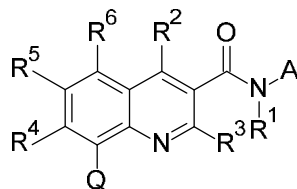
2P,

en la cual R² es etilo o 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, y cada R puede ser individualmente H o Me o ambas R son pinacolato,

con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando



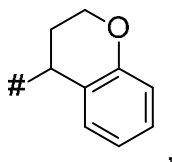
proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):



(I),

en la cual A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, y Q son como se definen anteriormente y R² es etilo o 3,6-dihidro-2H-piran-4-il,

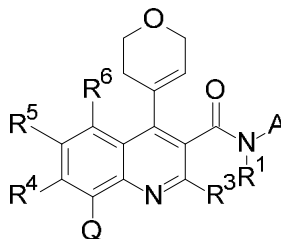
con la condición de que R⁴ no sea hidrógeno, cuando R² es etilo y cuando



A es

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 segundo aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la fórmula general (I) como se define anteriormente, dichos procedimientos comprenden la etapa de permitir un compuesto intermedio de la fórmula general **I-b1**:

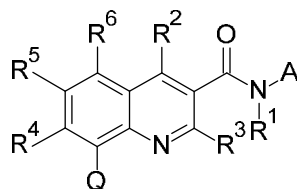


I-b1,

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

para reaccionar con hidrógeno (H₂) en presencia de catalizadores, igualmente paladio sobre carbón vegetal,

proporcionando así un compuesto de la fórmula general (I):



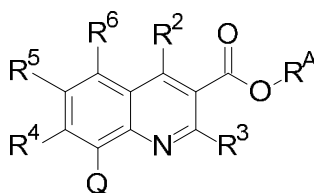
(I),

en la cual A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen anteriormente y R² es tetrahidropiran-4-il,

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 tercer aspecto, la presente invención abarca compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), anterior.

Particularmente, la invención abarca los compuestos intermedios de la fórmula general (II):



(II),

en la cual

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

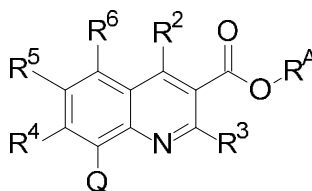
R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Q son como se definen para el compuesto de la fórmula general (I) anterior, y

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.

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

Particularmente, la invención abarca el uso de compuestos intermedios de la fórmula general (II):



(II),

en la cual

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

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

R^A es H o alquilo-C₁-C₄,

para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I), como se define anteriormente.

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) 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) 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) 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.

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., *Mesocetoides* 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., *Troglorema* 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., *Neostrongylus* 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., *Pneumostrongylus* 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 anteriormente, 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), como se describe anteriormente, 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), como se describe anteriormente, 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), como se describe anteriormente,

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 helmintos 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), como se describe anteriormente, 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), como se describe anteriormente, 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), como se describe anteriormente, 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), tal como se describe anteriormente, 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 preparar una composición farmacéutica, en particular una formulación veterinaria, que comprende la etapa de mezcla de un compuesto de la fórmula general (I), tal como se describe anteriormente, 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), como se describe anteriormente, 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/oblas, películas/líofilizados, 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/oblas 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®), alcohol de polivinilo, 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 ingredientes activos adicionales, en especial 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 anteriormente, y
- uno o más ingredientes activos adicionales, en especial 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 ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas conocidos.

Otro o más ingredientes 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 ectoparasitcidas y/o endoparasitcidas son insecticidas, acaricidas y nematocidas, e incluyen en particular:

(1) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), tales como, por ejemplo, carbamatos, por ejemplo alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, 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, fosadona, fosmet, fósamidón, 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/milbemicinas, 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, fluciclozurón, 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, cromafenoazida, halofenoazida, metoxifenoazida y tebufenoazida.

(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 fluacripirim.

(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, cloropraletina, crielita, ciclaniliprol, cicloxaprid, cihalodiamida, dicloromezotiaz, dicofol, épsilon-metoflutrina, épsilon-momflutrina, flometoquina, fluazaindolizina, fluensulfona, flufenerim, flufenoxistrobina, flufiprol, fluhexafón, fluopiram, fluralaner, fluxametamida, fufenozida, guadipir, heptaflutrina, imidacloziz, iprodiona, kappa-bifentrina, kappa-teflutrina, lotilaner, meperflutrina, paichongding, piridalil, pirifluquinazón, piriminostrobin, espirobudiclofeno, tetrametilflutrina, tetraniliprol, tetraclorantraniliprol, tioazafeno, 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 (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de WO 2010052161) (CAS 1225292-17-0), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il carbonato de etilo (se conoce a partir de EP2647626) (CAS 1440516-42-6), 4-(but-2-in-1-iloxi)-6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-fluoropirimidina (se conoce a partir de WO2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (se conoce a partir de

JP2010/018586) (CAS 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-ilideno]2,2,2-trifluoroacetamida (se conoce a partir de WO2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-2-piridilideno]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (se conoce a partir de WO2013/144213) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(bencilcarbamoil)-4-clorofenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (se conoce a partir de WO2010/051926) (CAS 1226889-14-0), 5-bromo-4-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-2-(3-cloro-2-piridil)pirazolo-3-carboxamida (se conoce a partir de CN103232431) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-3-tientanil)-benzamida, 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(trans-1-oxido-3-tientanil)-benzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(cis-1-oxido-3-tietanil)benzamida (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de 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-pirazolo-3-carbonitrilo (se conoce a partir de CN 101337937 A) (CAS 1105672-77-2), 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)tioxometil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazolo-5-carboxamida, (Liudaibenjiaxuanan, se conoce a partir de 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-pirazolo-5-carboxamida (se conoce a partir de 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-pirazolo-5-carboxamida (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- y 2(Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilideno]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-hidrazinacarboxamida (se conoce a partir de CN 101715774 A) (CAS 1232543-85-9); éster de ácido 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-4-(1H-bencimidazol-2-il)fenil-ciclopropanocarboxílico (se conoce a partir de CN 103524422 A) (CAS 1542271-46-4); éster metílico del ácido (4aS)-7-cloro-2,5-dihidro-2-[[(metoxicarbonil)[4-[(trifluorometil)tio]fenil]amino]carbonil]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazina-4a(3H)-caboxílico (se conoce a partir de 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-manopiranososa (se conoce a partir de 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 (se conoce a partir de WO 2007040280 A1, WO 2007040282 A1) (CAS 934001-66-8), N-[3-cloro-1-(3-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-N-etil-3-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-propanamida (se conoce a partir de WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9), N-[4-(aminotioxometil)-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazolo-5-carboxamida (se conoce a partir de CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-dioxan-2-il)-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-pirimidina (se conoce a partir de WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (se conoce a partir de WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-

2,4-diona (se conoce a partir de WO 2014/187846 A1) (CAS 1638765-58-8), éster etílico del ácido 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-1-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il-carbónico (se conoce a partir de WO 2010/066780 A1, WO 2011151146 A1) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida (se conoce a partir de DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (se conoce a partir de WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2(1H)-piridinilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida, (CAS 1702305-40-5), 3-endo-3-[2-propoxi-4-(trifluorometil)fenoxi]-9-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (se conoce a partir de WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1) (CAS 1332838-17-1).

Ingredientes activos con modo de acción desconocido o no específico, por ejemplo, fentrifanil, fenoxacrim, ciclopreno, clorobencilato, clordimeform, flubenzimina, diciclanil, amidoflumet, quinometionato, triarateno, 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, diclofentión, demetón-S-metilsulfona, isazofós, cianofenfós, dialifós, carbofenotión, autatíofós, metilaromfenvinfós, etilazinfós, etilclorpirifós, fosmetilán, iodofenfós, dioxabenzofós, formotión, fonofós, flupirazofós, fensulfotión, 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, clovaportrina, 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, codlemona 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, endoculfán. Dieldrin, bromociclén, 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, fentión, 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, trematocida y/o cestocida:

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

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

de la clase de depsipéptidos, preferentemente depsipéptidos cíclicas, en particular, depsipéptidos 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 aminoacetnitrilos, 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: enrofloxacin, pradofloxacin;

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 convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de infecciones por helmintos, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en animales, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de los ingredientes 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 ingrediente 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, la tasa 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 y acrónimos

aq.	acuoso
atm	atmósfera estándar

DAD	detector de matriz de diodos
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
ESI	ionización por electroatomización
h	hora(s)
LC-MS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
min	minuto(s)
MTBE	metil-t.-butiléter
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
p.	página(s)
R _t	tiempo de retención
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

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 previamente envasada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco 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 posteriores. 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-).

LC-MS Método 0:

La medición de los valores de logP se realizó de acuerdo con la Directiva CEE 79/831, Anexo V.A8, por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia) en columnas de fase inversa con los siguientes procedimientos, instrumento(s): Sistema Agilent 1100 LC, Sistema Agilent MSD, HTS PAL; Waters IClass Acquity UPLC, SQD2 (MS), PDA (UV).

El valor de logP^[a] se determina mediante la medición de LC-UV, en un intervalo ácido, con ácido fórmico al 0,1% en agua y acetonitrilo como eluyente (gradiente lineal desde acetonitrilo al 10% hasta acetonitrilo al 95%).

El valor de logP^[b] se determina mediante la medición de LC-UV, en un intervalo neutro, con una solución de acetato de amonio molar 0,001 en agua y acetonitrilo como eluyente (gradiente lineal desde acetonitrilo al 10% hasta acetonitrilo al 95%).

La calibración se llevó a cabo usando alcan-2-onas de cadena recta (con 3 a 16 átomos de carbono) con valores de logP conocidos (medición de valores logP usando tiempos de retención con interpolación lineal entre alcanones sucesivos). Los valores λ_{max} se determinaron en la máxima de las señales cromatográficas usando espectros UV de 200 nm a 400 nm.

M+1 (o M+H) significa el pico del ion molecular, más o menos 1 a.m.u. (unidad de masa atómica) respectivamente, como se observó en el espectrómetro de masas de ionización por electrospray (ESI + o -).

LC-MS Método 1:

Tipo de instrumento MS: Agilent Technologies 6130 Quadrupole LC-MS; Tipo de instrumento HPLC: Agilent Technologies 1260 Infinity; columna: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3.5 μ); flujo: 1 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C; eluyente A: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo; eluyente B: 0,1% de ácido fórmico en agua; lin. gradiente: t = 0 min 5% A, t = 1,6 min 98% A, t = 3 min 98% A; detección: DAD (220-320 nm); detección: Rango de masa de MSD (ESI pos/neg): 100 – 800; detección: ELSD (PL-ELS 2100): flujo de gas de 1,2 ml/min, temperatura del gas: 70 °C, neb: 50 °C.

LC-MS Método 2:

Tipo de instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % de A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % de A horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS Método 3:

Tipo de instrumento MS: Agilent Technologies LC/MSD SL; Tipo de instrumento HPLC: Agilent Technologies 1100 Series; columna: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3.5 μ); flujo: 1 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C, eluyente A: 95% de acetonitrilo + 5% 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; eluyente B: 10 mM de bicarbonato de amonio en agua pH = 9,0; lin. gradiente: t = 0 min 5% A, t = 1,6 min 98% A, t = 3 min 98% A; detección: DAD (220-320 nm); detección: Rango de masa de MSD (ESI pos/neg): 100 – 800.

LC-MS Método 4:

Tipo de instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 95% de A $\rightarrow$ 6,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 7,5 min 5 % de A horno: 50 °C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS LC-MS Método 5:

Tipo de instrumento: UPLC con SQD2 y Sample Manager de Waters, columna: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μ m , eluyente A: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de agua + 0,9 ml de ácido fórmico; gradiente 0,0 min 90% de B $\rightarrow$ 1,7 min 5% de B $\rightarrow$ 2,4 min 5% de B

DAD A: 210 $\pm$ 4 nm, referencia 360 $\pm$ 50 nm, DAD A: 270 $\pm$ 2 nm, referencia 550 $\pm$ 50 nm (solo cetonas), MSD, 100-1000 Amu, ES-ionización, positiva o negativa.

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, o un Bruker Avance NEO 600 MHz (5 mm TCI cabezal de sonda criogénica) 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;

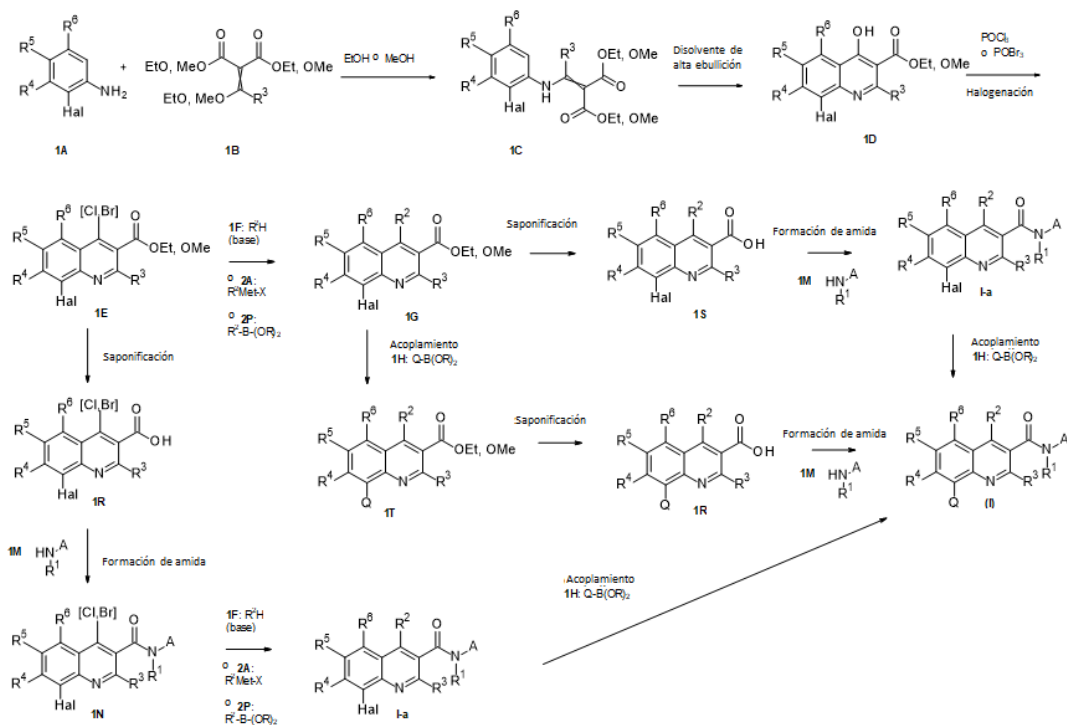
¹³C RMN: 100 MHz) o Bruker 400 Ultrashield (RMN de ¹H: 400 MHz; ¹³C RMN: 100 MHz).

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) puede realizarse de conformidad o en analogía con los siguientes esquemas (Esquema 1, Esquema 2, Esquema 3, Esquema 4 y Esquema 5).

Esquema 1:



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

Según la naturaleza del nucleófilo R²H **1F**, las cloroquinolinas **1E** reaccionan con **1F** en presencia de una base, por ejemplo, etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, diazabicicoundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares, para obtener los ésteres intermedios **1G**. Dependiendo del reactivo **2A** de metal-orgánico 2 y del halógeno, las halogenoquinolinas **1E** reaccionan con los reactivos de zinc, si es necesario en presencia de un catalizador, por ejemplo sales de cobalto como se describe en tetrahedron Letters 39 (1998), págs. 6163-6166, o reactivos de Grignard o ácidos borónicos o sus ésteres **2P** (R=H; R = Me o R,R = pinacolato) en presencia de catalizadores de paladio como se describe en Angew. Chem., 2014, vol. 126, p. 12975 – 12978 o European Journal of Medicinal Chemistry; vol. 147; (2018); pág. 238 – 252 para proporcionar intermedios **1G**.

Los intermedios de éster **1G** se pueden hidrolizar fácilmente con los ácidos **1S** correspondientes, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en disolventes adecuados, como alcoholes o éteres cíclicos. Los

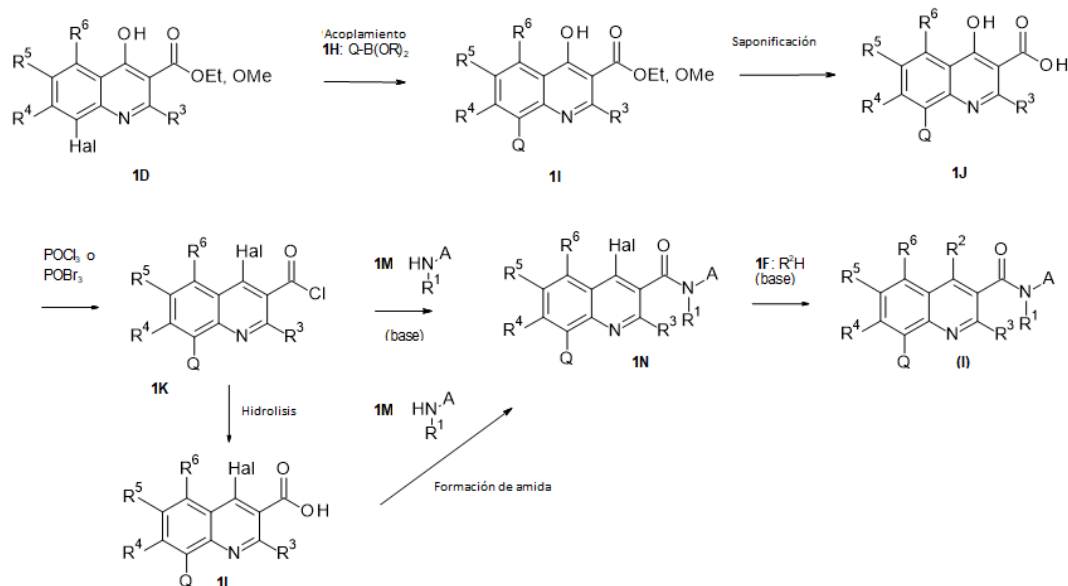
ácidos **1S** se pueden hacer reaccionar con las aminas disponibles en el comercio **1M** a través de una formación de amida y reactivos de deshidratación, por ejemplo *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida-clorhidrato (EDC) o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano para proporcionar amidas **I-a**. Síntesis similares se describen en *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, págs. 3563-3567 o *Chem. Commun.* 1999, págs. 1847–1848 por ejemplo.

Una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* de las carboxamidas intermedias **I-a** con ácidos borónicos o ésteres borónicos **1H** Q-B(OR)₂ (R=H; R = Me o R,R = pinacolato) como se describe en *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, p. 412-443 o en *Tetrahedron* 2002, 58 (48), págs. 9633-9695 conduce a los productos finales de la fórmula (**I**).

Los ácidos **1R** se pueden hacer reaccionar con las aminas disponibles en el comercio **1M** a través de una formación de amida y reactivos de deshidratación, por ejemplo *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida-clorhidrato (EDC) o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano para proporcionar las amidas **1N**. Síntesis similares se describen en *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, págs. 3563-3567 o *Chem. Commun.* 1999, págs. 1847–1848 por ejemplo. Los intermedios halogenados **1N** se pueden acoplar con ésteres borónicos olefínicos **2P** (R = Me o R,R = pinacolato) en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, como se informa en el documento WO 200537826. Los residuos olefínicos se pueden hidrogenar en condiciones estándar, por ejemplo con hidrógeno sobre paladio sobre carbón vegetal a (**I**). Si se producen más reducciones en el núcleo de quinolina, tales productos de reducciones, por ejemplo intermedios de dihidroquinolina pueden volver a oxidar a la quinolina, por ejemplo, sales de cerio (IV) en disolventes adecuados, por ejemplo mezclas de DMSO y agua o acetonitrilo y agua para suministrar (**I**).

Una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* de los intermedios de éster **1G** con ácidos borónicos o ésteres borónicos **1H** $Q-B(OR)_2$ ($R=H$; $R = Me$ o $R,R = \text{pinacolato}$) como se describe en Chem. Soc. Rev. 2014, 43, págs. 412-443 o en Tetrahedron 2002, 58 (48), págs. 9633-9695, conduce a los intermedios de éster **1I**, que pueden hidrolizarse posteriormente con los correspondientes ácidos **1R**, por ejemplo, con hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en disolventes adecuados, como alcoholes o éteres cíclicos.

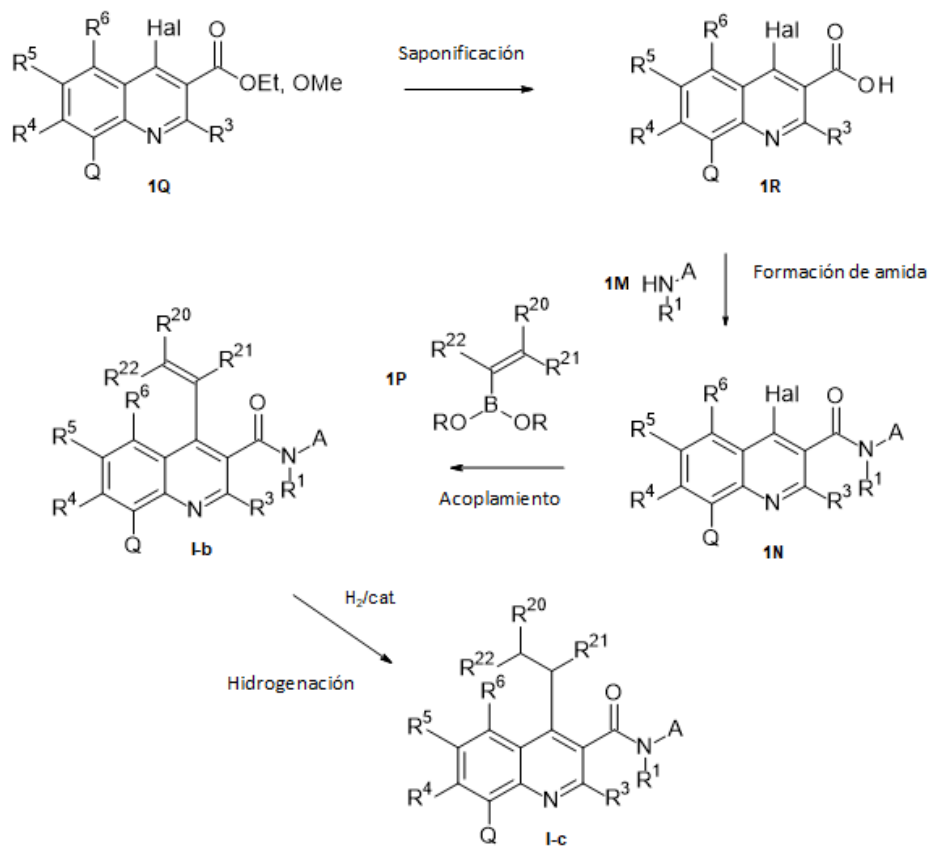
Esquema 2:



Alternativamente, puede realizarse una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* de los intermedios **1D** con ácidos borónicos o ésteres borónicos **1H** $Q-B(OR)_2$ ($R=H$; $R = Me$ o $R,R = \text{pinacolato}$) como se describe en Chem. Soc. Rev. 2014, 43, págs. 412-443 o en Tetrahedron 2002, 58 (48), págs. 9633-9695 para los intermedios de éster **1I**. Posteriormente, los intermedios de éster **1I** se pueden saponificar suavemente, por ejemplo, con hidróxido

de sodio o hidróxido de litio dando como resultado los correspondientes ácidos carboxílicos **1J**, que se pueden convertir fácilmente en los correspondientes cloruros de cloro carboxílico **1K** con un reactivo de halogenación, por ejemplo POCl₃ o POBr₃, preferentemente sometiendo a reflujo POCl₃ como se describe en el documento WO 2013096151. Los intermedios **1K** reaccionan en condiciones hidrolíticas para producir ácidos carboxílicos de quinolina **1L**, que se combinan con las aminas **1M** disponibles en el comercio a través de una formación de amida y reactivos de deshidratación, por ejemplo, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano para proporcionar las amidas **1N**. Síntesis similares se describen en *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, págs. 3563-3567 o Chem. Commun. 1999, págs. 1847–1848 por ejemplo. Los intermedios **1K** pueden formar directamente las amidas **1N**, ya que los cloruros de ácido carboxílico **1K** se combinan con aminas **1M** en condiciones básicas, por ejemplo, piridina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, como se describe en Chemical Biology & Drug Design 2015, 85(5), págs. 549-564. Según la naturaleza del nucleófilo R²H **1F**, las cloroquinolinas **1N** reaccionan con **1F** en presencia de una base, por ejemplo, etilato de sodio, metilato de sodio, t-butilato de potasio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, diazabicycloundecano, hidruro de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares, para obtener los compuestos destino de fórmula (I).

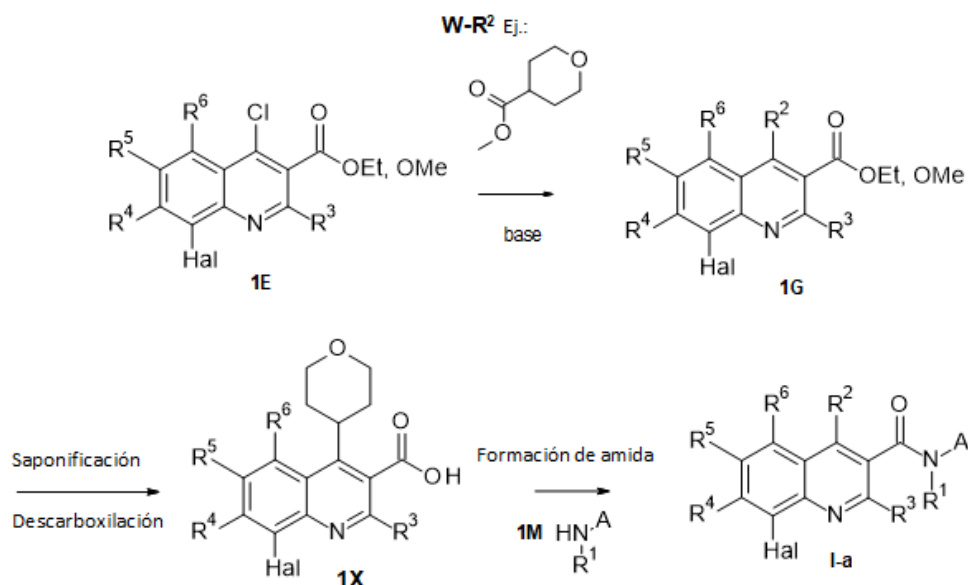
Esquema 3:



Los intermedios de éster **1Q** se pueden hidrolizar fácilmente con los ácidos **1R** correspondientes, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de litio en disolventes adecuados, como alcoholes o éteres cíclicos. Los ácidos **1R** se pueden hacer reaccionar con las aminas disponibles en el comercio **1M** a través de una formación de amida y reactivos de deshidratación, por ejemplo *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida-clorhidrato (EDC) o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano para proporcionar las amidas **1N**. Síntesis similares se describen en *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, págs. 3563-3567 o Chem. Commun. 1999, págs. 1847–1848 por ejemplo. Los intermedios de halógeno **1N** se pueden acoplar con los ésteres borónicos olefínicos **1P** ($\text{R} = \text{Me}$ o $\text{R}, \text{R} = \text{pinacolato}$; $\text{R}^{21}, \text{R}^{22}, \text{R}^{23}$ son alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_3$ o forman un anillo de dihidropirano) en presencia de un catalizador de paladio, como por

ejemplo como se informa en el documento WO 200537826. Los residuos olefínicos se pueden hidrogenar en condiciones estándar, por ejemplo con hidrógeno sobre paladio sobre carbón vegetal a (**I**). Si se producen más reducciones en el núcleo de quinolina, tales productos de reducciones, por ejemplo intermediarios de dihidroquinolina pueden volver a oxidar a la quinolona, por ejemplo, sales de cerio (IV) en disolventes adecuados, por ejemplo mezclas de DMSO y agua o acetonitrilo y agua para suministrar (**I**).

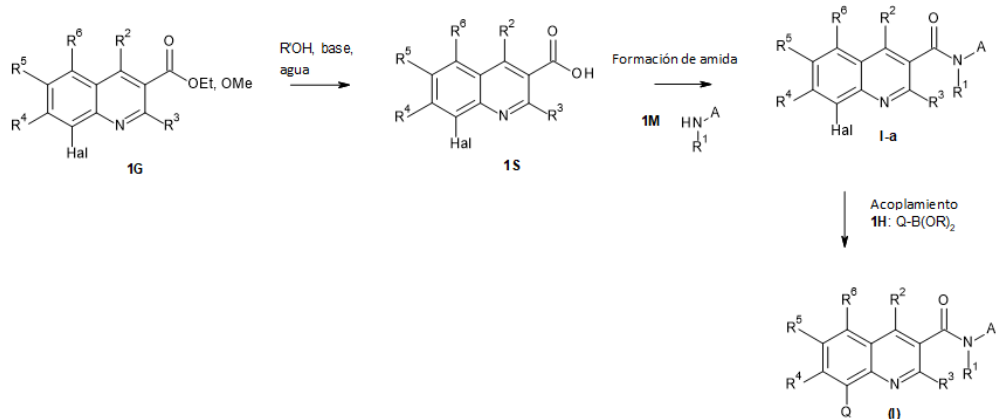
Esquema 4:



Alternativamente, las cloroquinolinas **1E** pueden sustituirse en presencia de una base, por ejemplo hexametilsilazano de litio, hidruro de sodio o terc-butilato de potasio con grupos $W-R^2$, si R^2 lleva al menos un átomo de hidrógeno y W es un grupo activador de CH, por ejemplo un éster o un grupo ciano que conduce a **1G**. Las reacciones análogas se describen, por ejemplo, en Org. Proc. Res. y Dev. 2001, 5, pág. 28-36 o en el documento WO 2013174780. Durante la saponificación de los ésteres **1G**, el grupo W puede dividirse por una secuencia de saponificación y decarboxilación que

conduce a los ácidos **1X**. A partir de los ácidos **1X**, los intermedios de amida **I-a** pueden obtenerse fácilmente mediante reacciones de formación de amidas como se describió anteriormente.

Esquema 5:



Alternativamente, las 7-fluoroquinolinas **1G** ($R^4 = F$) se pueden convertir en ácidos 7-alcoxi-quinolina carboxílicos **1S** ($R^4 =$ alcoxi- C_1-C_4) mediante tratamiento con un alcohol, una base y algo de agua a temperaturas elevadas.

Los productos finales **(I)** se pueden sintetizar mediante las mismas reacciones que se describieron anteriormente.

En los esquemas 1 a 5 descritos anteriormente, Q , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado definido anteriormente, a menos que se describa explícitamente lo contrario.

Listas de picos de RMN

Las formas máximas de RMN se indican tal como aparecen en el espectro, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

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 enumera

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 o comas que funcionan como separadores.

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

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

o

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 la mitad de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa del 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 "huellas de productos secundarios".

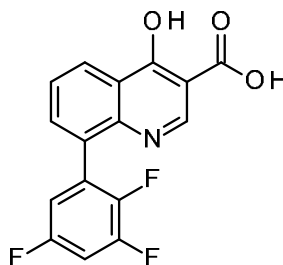
Un experto, que calcula los picos de los compuestos diana con procedimientos conocidos (MestreC, simulación ACD, pero también con valores de expectativa evaluados empíricamente) puede aislar los picos de los compuestos diana según sea necesario usando opcionalmente filtros adicionales de intensidad. 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.

Intermedios

Intermedio 1A

Ácido 4-hidroxi-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxílico



Una mezcla de 8-bromo-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo (5,00 g, 16,89 mmol) (Zask, al. Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2003,

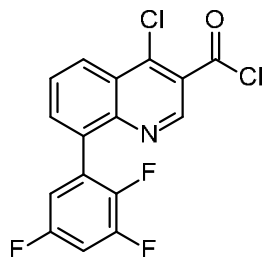
1487-1490; Gharat, al. WO/2013/118071), ácido (2,3,5-trifluorofenil)borónico (3,56 g, 20,26 mmol) y fluoruro de potasio (2,94 g, 50,70 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (5 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos. Después de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,77 g, 0,84 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (0,49 g, 1,69 mmol), la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 10 minutos y se agitó a 75°C durante 18 horas. Luego se añadieron agua (25 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (3,54 g, 84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la adición de agua (35 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (3,54 g, 84 mmol), se continuó la agitación a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió carbón activado (2 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron sobre una almohadilla de kieselguhr. El remanente del filtro se lavó con hidróxido de sodio acuoso (1 M; 3x30 ml) y tetrahidrofurano (3x30 ml). El filtrado se añadió lentamente a ácido clorhídrico (1 M; 300 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al aire. Se obtuvieron 5,33 g (99% de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,92$ min; $m/z = 320$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 15,11 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H).

Intermedio 2A

Cloruro de 4-cloro-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carbonilo

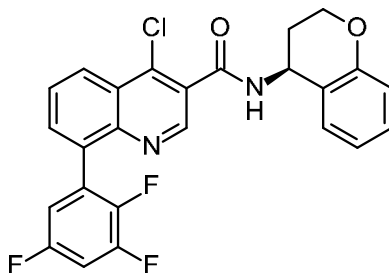


En atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido 4-hidroxi-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxílico (5,33 g, 17 mmol) a oxidloruro de fósforo (8,0 ml, 86 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a 110°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío a 40°C. El aceite negro residual se almacenó bajo argón y se usó como tal.

LC-MS (Método 1): R_t = 2,24 min; m/z = 352 (M+H)⁺ [para el correspondiente éster metílico]

Intermedio 3A

4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



En atmósfera de argón a 0°C, a una solución de cloruro de 4-cloro-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carbonilo crudo (17 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (15 ml, 84 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió clorhidrato de (S)-croman-4-amina (3,13 g, 17 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 74 hora. Se añadió carbón

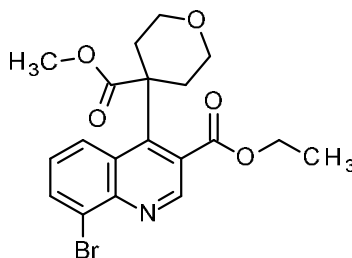
activado (2 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron sobre una almohadilla de kieselgur. El remanente del filtro se lavó con tetrahidrofurano (3x30 ml). A 0°C, el filtrado se añadió lentamente a ácido clorhídrico (1 M; 150 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua, éter de diisopropilo y metil-terc-butil éter y se secaron al aire. Se obtuvieron 5,41 g (69% de la teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 2,21$ min; $m/z = 469/471$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,74 – 7,56 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,18 (td, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,28 (dt, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H).

Intermedio 4A

8-bromo-4-[4-(metoxicarbonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]quinolina-3-carboxilato de etilo



Bajo argón, se trató una solución de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (3,2 ml, 24 mmol) en THF (32 ml) a -5°C con bis-(trimetilsilil)-litioamida (29 ml, solución 1,0 M en THF, 29 mmol) y se agitó a una temperatura de -5 a 0°C durante 10 minutos. Luego se añadió 8-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo sólido (5,0 g, 15,9 mmol) (Zask, al. Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2003 , 1487-1490; Gharat, al.

WO/2013/118071) en porciones a esta temperatura y la agitación continuó a -5°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla se añadió en porciones a una mezcla agitada de agua (250 ml) y ácido acético (3,3 ml, 58 mmol). El THF se eliminó por evaporación a presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice (100 g) con ciclohexano / acetato de etilo (12-17%).

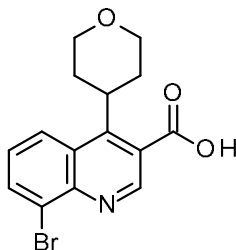
Rendimiento: 5,44 g (98% de pureza, 79% de teoría)

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,357 (6,88), 1,375 (14,95), 1,393 (7,58), 1,397 (4,39), 2,179 (0,88), 2,200 (1,86), 2,213 (1,51), 2,220 (1,36), 2,233 (2,39), 2,254 (1,26), 2,414 (3,29), 2,447 (2,46), 3,310 (16,00), 3,820 (6,73), 3,838 (6,62), 3,966 (0,97), 4,110 (1,06), 4,431 (2,21), 4,449 (6,96), 4,467 (6,93), 4,485 (2,15), 5,755 (2,36), 7,591 (2,17), 7,610 (2,77), 7,613 (2,73), 7,632 (2,40), 8,184 (3,11), 8,205 (2,76), 8,206 (2,77), 8,224 (3,20), 8,242 (3,07), 8,911 (7,68).

Intermedio 5A

Ácido 8-bromo-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxílico



El 8-bromo-4-[4-(metoxycarbonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]quinolina-3-carboxilato de etilo (845 mg, 2,0 mmol) se calentó a reflujo 2 días en isopropanol (8 ml) que contenía hidróxido de sodio acuoso (2,4 ml, 5 M, 12

mmol). Se añadió por goteo agua (15 ml) y ácido clorhídrico (3 ml, 5 M, 15 mmol) a 50°C. La suspensión formada se agitó 3 horas a temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua / isopropanol (2:1) y se secó a vacío.

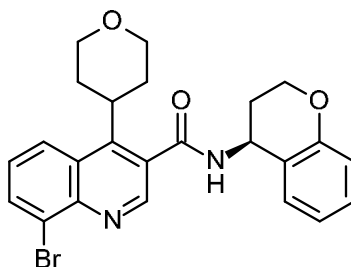
Rendimiento: 691 mg (> 100% de teoría, material crudo)

LC-MS (Método 4): $R_t = 1,88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,007 (1,50), 0,006 (1,00), 1,034 (1,53), 1,046 (1,51), 1,678 (4,44), 1,699 (4,80), 2,348 (1,15), 2,357 (1,43), 2,373 (3,28), 2,381 (3,40), 2,398 (3,41), 2,406 (3,20), 2,423 (1,35), 2,431 (1,19), 3,526 (3,52), 3,547 (6,66), 3,570 (3,67), 3,906 (0,86), 3,913 (1,53), 3,920 (1,03), 3,931 (1,74), 3,938 (2,90), 3,945 (1,68), 3,955 (1,01), 3,962 (1,46), 3,970 (0,81), 3,998 (4,92), 4,006 (5,13), 4,021 (4,63), 4,029 (4,38), 7,606 (4,83), 7,621 (6,26), 7,623 (5,84), 7,638 (5,05), 8,223 (7,00), 8,225 (6,80), 8,238 (7,01), 8,525 (5,52), 8,542 (5,36), 8,685 (0,47), 8,987 (16,00), 13,845 (0,91).

Intermedio 6A

8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxamida



8,2 mmol). El calentamiento se eliminó y se añadió por goteo una solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano en acetato de etilo (1,9 ml, 50% de contenido, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó nuevamente a 55°C, se añadió clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (152 mg, 0,82 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) y después de la eliminación del calentamiento una solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano en acetato de etilo (0,6 ml, 50% de contenido, 1,03 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Luego se añadió agua (80 ml) y la mezcla se agitó a 60° durante 20 minutos. El THF se eliminó a presión reducida y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío.

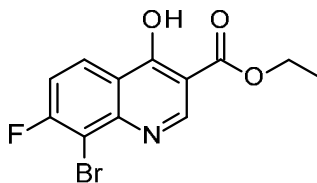
Rendimiento: 748 mg (78% de la teoría)

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,97$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 465$ [M]⁻

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,351 (0,58), 1,644 (3,27), 1,670 (3,71), 1,686 (3,38), 1,713 (3,35), 1,755 (1,16), 1,988 (0,44), 2,060 (2,11), 2,070 (2,36), 2,084 (2,76), 2,229 (2,51), 2,240 (2,55), 2,246 (2,47), 2,257 (1,85), 2,377 (4,33), 2,401 (4,40), 2,632 (0,47), 3,296 (0,44), 3,393 (1,42), 3,440 (1,96), 3,461 (3,53), 3,495 (2,87), 3,519 (4,15), 3,541 (2,36), 3,598 (1,27), 3,697 (2,22), 3,988 (5,45), 4,000 (6,33), 4,011 (5,09), 4,212 (1,89), 4,229 (4,40), 4,247 (3,20), 4,290 (3,49), 4,297 (3,31), 4,303 (3,60), 5,299 (1,82), 5,310 (4,00), 5,325 (3,85), 5,336 (1,78), 6,793 (7,02), 6,810 (7,60), 6,933 (3,49), 6,948 (7,16), 6,963 (4,07), 7,168 (3,75), 7,184 (6,29), 7,199 (3,09), 7,414 (6,47), 7,429 (6,04), 7,577 (4,11), 7,593 (7,05), 7,609 (4,36), 8,185 (7,96), 8,200 (7,64), 8,465 (6,55), 8,482 (6,18), 8,856 (16,00), 9,192 (5,85), 9,208 (5,71).

Intermedio 7A

8-bromo-7-fluoro-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 2-bromo-3-fluoroanilina (24,89 g, 131 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (28,33 g, 131 mmol, 26 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La agitación continuó a 250 °C a vacío (60 mbar) durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo sólido se agitó en acetato de etilo a reflujo (400 ml). El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El sólido se agitó en una mezcla a reflujo de etanol (400 ml) y metanol (40 ml). La suspensión caliente se filtró. El sólido se lavó con etanol y se secó al aire.

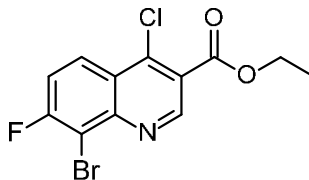
Rendimiento: 28,60 g (83 mmol, 63% de teoría)

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,73$ min, $m/z = 314/316$ ($M+H$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Intermedio 8A

8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolin-3-carboxilato de etilo



Al agitar oxiclورو de fósforo (38,4 g, 250 mmol, 23 ml) se añadió 8-bromo-7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (etapa 1) (23,6 g, 75 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo vigorosamente agitada (100 ml). La mezcla resultante se dejó en reposo

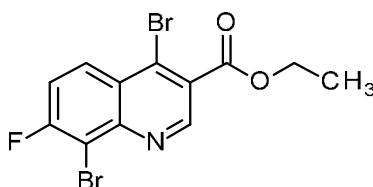
durante dos días a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua hasta que el filtrado era neutro. Los sólidos se trituraron en una mezcla de éter dietílico y diisopropil éter (1:1, 1 l). Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío a 25 °C. Después de la coevaporación del residuo con tolueno, se obtuvieron 21,3 g (64 mmol, 85% de la teoría) del compuesto del título.

Rendimiento: 21,3 g (64 mmol, 85% de teoría)

LC-MS (Método 1): $R_t = 2,18$ min, $m/z = 332/334$ (M+H)⁺

Intermedio 9A

4,8-dibromo-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo



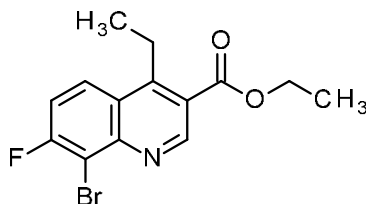
A una solución agitada de 8-bromo-7-fluoro-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 3, etapa 2) (60,0 g, 181,2 mmol) en diclorometano seco (1500 ml) se añadió a 0°C DMF (6,0 ml, cantidad catalítica) seguido de bromuro de fosforilo (77,9 g, 271,8 mmol) en porciones y la agitación continuó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 5 horas. La masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido a pH 7. La mezcla se agitó durante 30 minutos y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo, 10:1) para producir 53,32 g (77% de teoría) del producto.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 376$ [M+H]⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,375 (7,47), 1,393 (16,00), 1,411 (7,67), 2,524 (0,74), 4,426 (2,42), 4,444 (7,47), 4,461 (7,34), 4,479 (2,33), 7,897 (1,80), 7,920 (2,69), 7,941 (2,06), 8,443 (1,83), 8,457 (1,91), 8,466 (1,82), 8,481 (1,75), 9,179 (4,99).

Intermedio 10A

8-bromo-4-etilo-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo



Bajo argón a una solución de 4,8-dibromo-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (etapa 1, 30,0 g, 79,6 mmol) en dioxano desgasificado (300 ml) se añadió ácido etilborónico (10,6 g, 143 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (4,22 g, 5,17 mmol) y fluoruro de cesio (26,0 g, 171 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C de temperatura del baño durante la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo para disolver la mezcla de reacción y los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con DCM varias veces, las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo (28 g) se purificó en varias porciones mediante cromatografía instantánea sobre sílice con ciclohexano / acetato de etilo (4 - 18%) produciendo una fracción pura (17,56 g) y una fracción mixta (4,79 g). La fracción mixta se sometió a cromatografía en las mismas condiciones para producir material puro (1,44 g) y una fracción mixta (1,99 g). Este último se purificó mediante HPLC preparativa (RP 18, gradiente con ácido fórmico acuoso al 0,1% y acetonitrilo) para producir un material más puro (1,33 g).

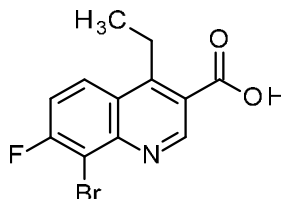
Rendimiento total. 20,33 g (78% de la teoría)

LC-MS (Método 4): $R_t = 3,55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,275 (4,81), 1,288 (10,56), 1,300 (4,53), 1,376 (7,45), 1,388 (16,00), 1,395 (0,68), 1,400 (7,58), 3,389 (1,35), 3,402 (4,01), 3,414 (3,89), 3,427 (1,17), 4,405 (2,31), 4,417 (7,12), 4,428 (7,00), 4,440 (2,15), 7,776 (1,85), 7,790 (2,36), 7,791 (2,28), 7,805 (1,87), 8,451 (1,74), 8,461 (1,80), 8,467 (1,72), 8,476 (1,60), 9,219 (7,16).

Intermedio 11A

Ácido 8-bromo-4-etil-7-fluoroquinolina-3-carboxílico



Una mezcla de 8-bromo-4-etil-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (19,0 g, 58,3 mmol) en etanol (80 ml) y THF (80 ml) se trató por goteo con hidróxido de sodio acuoso (35 ml, 5,0 M, 175 mmol) y se agitó 30 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a 40° bajo agitación al agua (200 ml) y ácido fórmico (13,2 ml). Para completar la precipitación, los disolventes orgánicos se evaporaron en gran medida y se añadió ácido clorhídrico (15 ml, 5,0 M) (pH 2). El precipitado se separó por filtración, se lavó con varias porciones de agua y se secó a vacío.

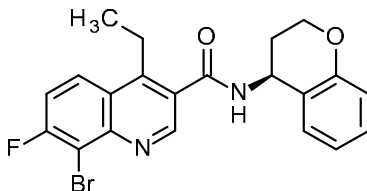
Rendimiento: 17,27 g (95% de pureza, 95% de teoría)

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 298$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,267 (7,94), 1,279 (16,00), 1,291 (7,47), 1,447 (0,45), 3,447 (2,52), 3,459 (6,78), 3,472 (6,52), 3,484 (2,11), 7,759 (2,54), 7,774 (4,56), 7,788 (2,55), 8,439 (2,58), 8,449 (2,82), 8,454 (2,85), 8,464 (2,37), 9,244 (10,71), 13,665 (1,91).

Intermedio 12A

8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-etil-7-fluoroquinolina-3-carboxamida



Una suspensión de ácido 8-bromo-4-etil-7-fluoroquinolina-3-carboxílico (17,3 g, 57,9 mmol) en THF (300 ml) se calentó a 60°C y se trató con clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (14,0 g, 75,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (40 ml, 230 mmol). Bajo agitación, se añadió por goteo una solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano en acetato de etilo (55 ml, 50% de contenido, 93 mmol), el calentamiento se retira temporalmente para mantener la temperatura entre 60 y 65°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió agua (300 ml), el THF se eliminó en gran medida a presión reducida y la mezcla se agitó a 60°C durante 45 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C.

Rendimiento: 24,0 g (97 % de la teoría)

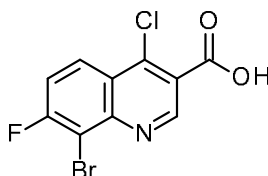
LC-MS (Método 4): $R_t = 3,37$ min; MS (ESIpos): $m/z = 429$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,265 (7,90), 1,278 (16,00), 1,290 (7,22), 2,050 (1,41), 2,055 (1,44), 2,062 (1,53), 2,067 (1,48), 2,073 (1,72), 2,084 (0,99), 2,215 (1,72), 2,223 (1,65), 2,229 (1,65), 2,238 (1,21), 2,386 (0,41), 2,425 (0,80), 2,653 (0,58), 3,223 (2,36), 3,235 (6,25), 3,248 (6,02), 3,260 (2,17), 4,231 (1,22), 4,245 (2,98), 4,250 (2,22), 4,258 (2,47), 4,263 (2,12), 4,271 (2,13), 4,276 (2,43), 4,282 (2,20), 4,288 (2,44), 4,295 (1,01), 4,301 (1,01), 5,297 (1,25), 5,306 (2,53), 5,320 (2,44), 5,330 (1,08),

6,794 (4,46), 6,807 (4,69), 6,928 (2,32), 6,939 (4,56), 6,951 (2,53), 7,166 (2,29), 7,177 (3,74), 7,189 (1,85), 7,357 (4,02), 7,370 (3,65), 7,736 (3,06), 7,751 (4,60), 7,766 (3,06), 8,364 (2,91), 8,374 (3,11), 8,380 (3,01), 8,390 (2,77), 8,939 (12,93), 9,149 (3,67), 9,163 (3,55).

Intermedio 13A

Ácido 8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxílico



Una mezcla de 8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (Ej. 8A) (11,9 g, 35,7 mmol) en THF (82 ml) se trató por goteo con hidróxido de sodio acuoso (14 ml, 45% de hidróxido de sodio diluido en 0,8 ml de agua) a temperatura ambiente seguido de dilución con 15 ml de agua. El precipitado producido se separó por filtración y se añadió lentamente al agua (200 ml, T = 40 °C) con agitación. La mezcla resultante se trató con ácido fórmico (59 ml) a 60 °C. El precipitado se separó por filtración, se lavó con varias porciones de agua y se secó al aire.

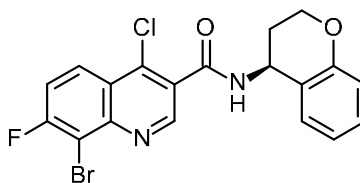
Rendimiento: 9,4 g (88% de pureza, 76% de teoría)

LC-MS (Método 5): R_t = 0,774 min; m/z = 305,9 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,14 (bs), 9,29 (s, 1H), 8,51 – 8,47 (dd, 1H), 7,93 – 7,88 (t, 1H).

Intermedio 14A

8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoroquinolina-3-carboxamida



A una suspensión de ácido 8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxílico (8,56 g, 24,41 mmol) en tolueno seco (180 ml) se agregaron 3 gotas de DMF. Luego se añadió cloruro de tionilo (4,35 g, 36,62 mmol) por goteo dentro de los 10 minutos. Después de agitar durante 2 horas a 90°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano seco (200 ml) y después de añadir clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (4,53 g, 24,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (24,47 g, 189 mmol) se continuó la agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (150 ml) y diclorometano (150 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con varias porciones de agua y se secó al aire.

Rendimiento: 10,16 g (96% de la teoría)

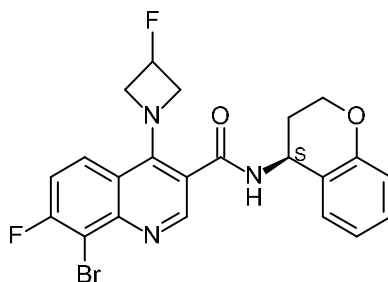
LC-MS (Método 5): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 435$ (M+H)⁺

logP (HCOOH) (Método 0) = 3,18

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 - 9,28 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H).

Intermedio 15A

8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoro-4-(3-fluoroazetidin-1-il)quinolina-3-carboxamida



Una mezcla de 8-bromo-4-cloro-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoroquinolina-3-carboxamida (Ej. 14A) (295 mg, 0,677 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (155 mg, 1,39 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (310 mg, 2,764 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los disolventes se secaron y se eliminaron a presión reducida, dejando 297 mg (93% de teoría) del compuesto del título.

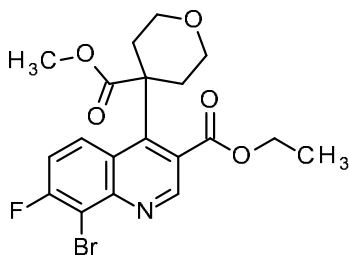
LC-MS (Método 5): R_t = 0,67 min; m/z = 475,9 (M+H)⁺

logP (HCOOH) (Método 0) = 1,29

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 - 9,08 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 1H), 5,56 - 5,38 (m, 1H), 5,22 - 5,20 (m, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 4H), 4,28 - 4,26 (m, 2H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).

Intermedio 16A

8-bromo-7-fluoro-4-[4-(metoxicarbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]quinolina-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó a partir de 8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo.

(Ejemplo 8A) de acuerdo con el procedimiento brindado para el ejemplo 4A.

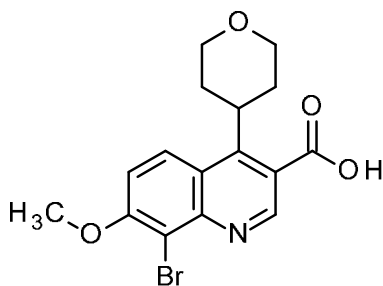
Rendimiento: 82% de teoría

LC-MS (Método 4): Rt = 3,28 min; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]⁺

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,362 (4,09), 1,374 (8,34), 1,385 (4,08), 2,197 (0,71), 2,207 (0,89), 2,219 (1,15), 2,224 (1,09), 2,229 (1,08), 2,236 (0,93), 2,247 (0,82), 2,411 (2,32), 2,433 (1,85), 3,566 (16,00), 3,795 (0,53), 3,812 (2,47), 3,824 (2,83), 3,831 (4,67), 3,982 (0,61), 4,439 (1,34), 4,450 (3,95), 4,462 (3,85), 4,474 (1,23), 7,787 (1,17), 7,800 (1,50), 7,816 (1,22), 8,248 (1,21), 8,258 (1,28), 8,265 (1,21), 8,274 (1,11), 8,956 (4,93).

Intermedio 17A

Ácido 8-bromo-7-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxílico



Se agitaron 8-bromo-7-fluoro-4-[4-(metoxicarbonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]quinolina-3-carboxilato de etilo (Intermedio 16A) (3,00 g, 6,81 mmol), metanol (15 ml) e hidróxido de sodio acuoso (8,2 ml, 5 M, 41 mmol) durante la noche a 75°C a temperatura del baño. Se añadió más hidróxido de sodio acuoso (2,7 ml, 5 M, 13,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. Se añadió agua (30 ml) y la solución caliente se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 2. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío.

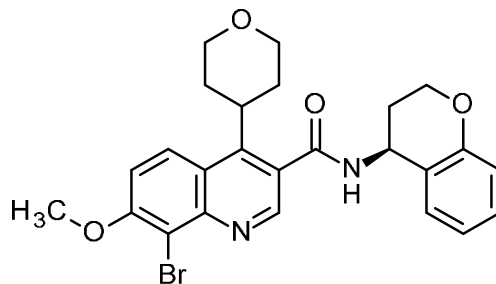
Rendimiento: 2,3 g (96% de pureza, 88% de teoría)

LC-MS (Método 4): Rt = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]⁺

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,664 (2,08), 1,685 (2,17), 2,373 (0,64), 2,387 (1,49), 2,393 (1,56), 2,407 (1,48), 2,414 (1,41), 2,429 (0,74), 3,169 (0,43), 3,521 (1,42), 3,539 (2,67), 3,558 (1,51), 3,951 (0,63), 3,972 (1,14), 4,006 (2,13), 4,012 (2,27), 4,024 (2,09), 4,031 (1,96), 4,068 (16,00), 7,671 (2,40), 7,687 (2,47), 8,544 (2,28), 8,559 (2,17), 8,947 (3,71), 13,709 (0,47).

Intermedio 18A

8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxamida



A una suspensión de ácido 8-bromo-7-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxílico (intermedio 17A) (300 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,71 ml, 4,1 mmol) y HATU (289 mg, 1,02 mmol) y la solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió clorhidrato de (4S)-croman-4-amina (380 mg, 2,05 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mayor parte del THF se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió a una mezcla (2:1) de agua/etanol (50 ml) y se acidificó con ácido acético a pH 4,5. La mezcla se agitó a 50° durante 30 minutos, se enfrió, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua/etanol (2:1) y se secó a vacío.

Rendimiento: 311 mg (76% de la teoría)

LC-MS (Método 4): Rt = 2,72 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 495 [M-H]⁻

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,638 (1,03), 1,675 (1,81), 1,711 (1,11), 2,054 (0,67), 2,081 (0,92), 2,219 (0,83), 2,232 (0,86), 2,240 (0,81), 2,378 (1,49), 2,409 (1,45), 3,436 (0,70), 3,464 (1,27), 3,492 (1,41), 3,519 (1,39), 3,547 (0,74), 3,692 (0,83), 3,992 (2,02), 4,005 (1,93), 4,019 (2,23), 4,050 (16,00), 4,216 (0,51), 4,236 (1,33), 4,257 (1,17), 4,282 (1,27), 4,297 (1,23), 5,300 (1,27), 5,320 (1,31), 6,787 (2,26), 6,807 (2,54), 6,925 (1,10), 6,943 (2,32), 6,962 (1,36), 7,161 (1,24), 7,180 (1,98), 7,199 (0,96), 7,403 (2,05), 7,421 (1,92), 7,636 (2,48), 7,660 (2,61), 8,463 (2,36), 8,487 (2,24), 8,781 (5,86), 9,114 (1,89), 9,135 (1,90).

Ejemplos

Ejemplo 1

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida

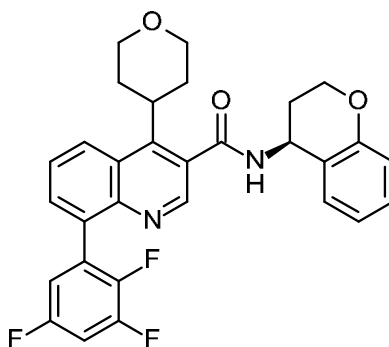
Rendimiento: 500 mg (91% de la teoría)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,50), 0,146 (0,54), 1,992 (1,11), 2,001 (1,30), 2,008 (1,31), 2,019 (1,65), 2,026 (1,38), 2,162 (1,42), 2,174 (1,44), 2,182 (1,34), 2,327 (0,54), 2,366 (0,64), 2,430 (2,29), 2,669 (0,53), 2,709 (0,50), 3,901 (1,68), 4,219 (2,74), 4,245 (4,37), 4,253 (4,09), 4,261 (3,62), 4,270 (3,71), 4,289 (1,96), 5,225 (0,89), 5,239 (2,03), 5,256 (2,03), 5,861 (2,53), 6,768 (4,46), 6,788 (4,87), 6,891 (2,01), 6,908 (4,36), 6,926 (2,57), 7,139 (2,23), 7,142 (2,32), 7,160 (3,78), 7,178 (1,85), 7,181 (1,79), 7,242 (1,88), 7,254 (1,90), 7,264 (1,94), 7,342 (3,24), 7,360 (3,01), 7,588 (0,68), 7,596 (0,82), 7,611 (1,51), 7,624 (1,54), 7,637 (1,54), 7,644

(0,96), 7,652 (0,83), 7,660 (0,76), 7,772 (2,74), 7,790 (4,75), 7,811 (4,54), 7,862 (5,09), 7,865 (5,41), 7,880 (3,55), 7,883 (3,29), 8,093 (4,73), 8,096 (4,68), 8,114 (4,19), 8,117 (3,89), 8,892 (16,00), 8,938 (3,57), 8,959 (3,47).

Ejemplo 2

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



Procedimiento 1:

Bajo argón se disolvió N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida (Ej. 1) (500 mg, 0,97 mmol) en acetato de etilo/etanol (2:1, 15 ml). Se añadió el catalizador, 10% de paladio sobre carbón (125 mg), el argón se reemplazó por hidrógeno y la mezcla se agitó a la presión atmosférica de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se enjuagó con acetato de etilo y se concentró a vacío. El residuo (560 mg, una mezcla cruda de diferentes productos de reducción) se disolvió en DMSO (4,5 ml) y se trató con nitrato de amonio y cerio (2 M de solución en agua, 1,9 ml, 3,8 mmol) dando como resultado una suspensión amarronada, que se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se disolvió mediante la adición de más DMSO, acetonitrilo y un poco de ácido fórmico 5 M y se purificó directamente a través de HPLC preparativa (C18, gradiente: 0,1% de ácido fórmico / acetonitrilo). Rendimiento: 175 mg (31 % de teoría) Una

fracción mixta (75 mg) se volvió a purificar mediante cromatografía instantánea sobre sílice con ciclohexano / acetato de etilo (5-50%), lo que produjo una segunda cosecha de 37 mg (7% de teoría).

LC-MS (Método 4): R_t = 3,80 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (2,70), 0,008 (2,80), 1,687 (1,87), 1,724 (3,01), 1,763 (2,03), 2,030 (0,72), 2,038 (1,16), 2,045 (1,24), 2,057 (1,32), 2,073 (1,91), 2,080 (1,57), 2,088 (1,14), 2,192 (0,71), 2,201 (1,15), 2,214 (1,69), 2,226 (1,65), 2,235 (1,62), 2,248 (1,14), 2,256 (0,82), 2,269 (0,56), 2,395 (0,93), 2,425 (2,48), 2,454 (2,48), 2,523 (1,11), 3,457 (1,19), 3,486 (2,26), 3,515 (2,39), 3,545 (2,55), 3,572 (1,42), 3,730 (1,41), 4,000 (2,13), 4,010 (3,59), 4,024 (3,66), 4,038 (3,27), 4,204 (0,82), 4,211 (1,03), 4,232 (2,75), 4,239 (2,11), 4,252 (2,47), 4,262 (2,60), 4,273 (2,58), 4,280 (2,20), 4,289 (2,31), 4,301 (0,90), 4,308 (1,00), 4,317 (0,71), 5,286 (1,08), 5,301 (2,49), 5,320 (2,53), 5,335 (1,12), 6,778 (4,25), 6,781 (4,67), 6,799 (4,92), 6,801 (5,15), 6,910 (2,31), 6,913 (2,42), 6,929 (4,82), 6,931 (4,87), 6,947 (2,96), 6,950 (2,90), 7,150 (2,40), 7,154 (2,57), 7,171 (3,98), 7,189 (2,06), 7,193 (2,33), 7,204 (1,61), 7,208 (2,00), 7,220 (1,97), 7,230 (2,00), 7,242 (1,03), 7,398 (4,14), 7,416 (3,86), 7,571 (0,69), 7,578 (0,85), 7,586 (0,98), 7,593 (1,57), 7,598 (1,47), 7,606 (1,60), 7,614 (1,53), 7,620 (1,61), 7,627 (1,01), 7,634 (0,92), 7,642 (0,84), 7,774 (2,56), 7,792 (4,98), 7,813 (5,12), 7,832 (5,89), 7,835 (6,55), 7,850 (3,13), 7,853 (2,79), 8,561 (3,72), 8,564 (3,88), 8,582 (3,67), 8,585 (3,55), 8,738 (16,00), 9,160 (4,40), 9,180 (4,33).

Procedimiento 2:

Bajo argón se cargó un matraz con 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxamida (Ej. 6A) (850 mg, 1,82 mmol), ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (160 mg, 0,91 mmol), carbonato de potasio (503 mg, 3,64 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (44,6 mg, 54,6 μ mol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio - dicitclohexil(2',4',6'-

triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1) (42,9 mg, 54,6 μ mol) y una mezcla 5:1 desgasificada de dioxano / agua (5,1 ml). La mezcla se agitó en un baño precalentado a 70°C durante 45 minutos. Luego se añadió otra porción de ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (160 mg, 0,91 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. El último proceso se repitió una vez más. Después del consumo del material de partida, se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, se agitaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo (1,15 g) se purificó mediante cromatografía instantánea en sílice (100 g) con ciclohexano / acetato de etilo (32 – 40%).

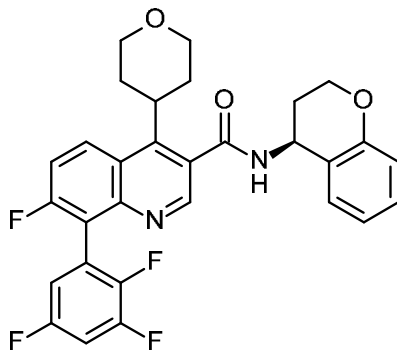
Rendimiento: 833 mg (88% de la teoría)

LC-MS (Método 2): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,691 (1,98), 1,716 (2,17), 1,736 (1,98), 1,761 (2,04), 2,038 (0,81), 2,045 (1,25), 2,050 (1,33), 2,060 (1,42), 2,073 (1,82), 2,078 (1,55), 2,085 (1,09), 2,200 (0,78), 2,207 (1,17), 2,217 (1,73), 2,227 (1,71), 2,234 (1,72), 2,245 (1,25), 2,252 (0,84), 2,262 (0,56), 2,405 (1,02), 2,429 (2,67), 2,453 (2,70), 3,464 (1,17), 3,485 (2,16), 3,508 (1,29), 3,523 (1,50), 3,544 (2,52), 3,567 (1,39), 3,730 (1,32), 4,003 (2,20), 4,013 (3,04), 4,025 (4,09), 4,036 (2,77), 4,046 (1,82), 4,212 (0,98), 4,218 (1,16), 4,234 (3,00), 4,240 (2,08), 4,251 (2,37), 4,257 (1,90), 4,268 (1,90), 4,275 (2,44), 4,281 (2,12), 4,288 (2,38), 4,298 (1,00), 4,304 (1,09), 4,310 (0,80), 5,292 (1,22), 5,304 (2,66), 5,320 (2,56), 5,331 (1,16), 5,752 (1,91), 6,783 (5,04), 6,798 (5,49), 6,915 (2,50), 6,930 (5,20), 6,945 (2,93), 7,154 (2,55), 7,157 (2,49), 7,171 (4,18), 7,185 (2,13), 7,188 (1,98), 7,208 (2,12), 7,217 (2,09), 7,225 (2,06), 7,399 (4,31), 7,415 (4,06), 7,574 (0,76), 7,580 (0,94), 7,586 (1,07), 7,592 (1,68), 7,602 (1,71), 7,609 (1,64), 7,613 (1,64), 7,619 (0,99), 7,624 (0,89), 7,631 (0,78), 7,778 (2,81), 7,793 (5,08), 7,810 (4,86), 7,833 (6,27), 7,835 (6,27), 7,847 (3,60), 8,563 (4,14), 8,580 (3,96), 8,738 (16,00), 9,159 (4,57), 9,176 (4,42).

Ejemplo 3

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



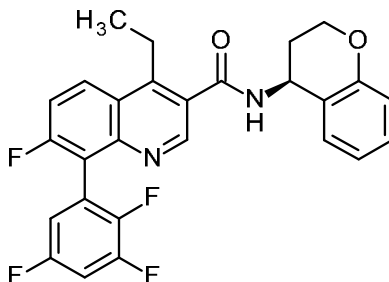
El compuesto del título se preparó a partir de 8-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (Ej. 8A) de una manera similar a la de los métodos descritos para el ejemplo 4A, 5A, 6A y el ejemplo 2, procedimiento 2.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,679 (4,00), 1,713 (6,39), 1,737 (3,34), 2,033 (2,47), 2,052 (2,85), 2,067 (3,55), 2,211 (2,97), 2,220 (3,09), 2,229 (2,93), 2,243 (2,14), 2,328 (0,95), 2,367 (2,64), 2,388 (4,62), 2,401 (5,48), 2,420 (5,36), 2,432 (5,24), 2,449 (2,76), 2,464 (2,06), 2,670 (0,95), 2,710 (0,91), 3,444 (1,32), 3,471 (3,63), 3,499 (4,04), 3,523 (3,09), 3,543 (4,29), 3,574 (2,23), 3,737 (3,01), 4,016 (7,26), 4,036 (6,06), 4,197 (2,06), 4,219 (4,21), 4,225 (4,91), 4,246 (4,41), 4,270 (4,74), 4,286 (4,16), 5,275 (2,27), 5,288 (5,07), 5,307 (5,11), 5,322 (2,19), 6,778 (9,73), 6,799 (10,85), 6,904 (4,87), 6,923 (10,35), 6,942 (6,10), 7,152 (5,03), 7,170 (8,37), 7,188 (4,00), 7,278 (3,96), 7,286 (4,00), 7,389 (8,87), 7,407 (8,29), 7,642 (1,57), 7,650 (1,90), 7,665 (3,42), 7,678 (3,34), 7,686 (3,34), 7,692 (3,38), 7,698 (2,10), 7,706 (1,86), 7,714 (1,73), 7,761 (5,44), 7,784 (10,27), 7,807 (5,61), 8,664 (5,11), 8,679 (5,65), 8,688 (5,53), 8,703 (4,95), 8,758 (15,75), 8,770 (16,00), 9,155 (6,72), 9,173 (6,47).

Ejemplo 4

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-etil-7-fluoro-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



Bajo argón se cargó un matraz con 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-etil-7-fluoroquinolina-3-carboxamida (Ej. 12A) (13,0 g, 30,3 mmol), ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (2,67 g, 15,2 mmol), carbonato de potasio (8,37 g, 60,6 mmol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio - dicitclohexilo(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1) (477 mg, 606 μ mol). Se añadió una mezcla 5:1 desgasificada de dioxan / agua (140 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 45 minutos. Se añadieron dos porciones más de ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (2,67 g, 15,2 mmol) dentro de 1,5 horas y la agitación continuó durante 1,5 horas después de la última dosis. Luego, se añadió más ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (5,33 g, 30,3 mmol) y (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio - dicitclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1:1) (238 mg, 303 μ mol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, se agitaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo (24 g) se purificó mediante cromatografía instantánea en sílice con DCM y metanol (0 – 2%) y luego en una segunda cromatografía de sílice con ciclohexano – acetato de etilo (10 - 25%) produciendo 7,63 g. Las fracciones mixtas restantes se purificaron mediante HPLC preparativa (RP 18, gradiente con ácido fórmico acuoso al 0,1% y acetonitrilo) para producir un material más puro (0,75 g).

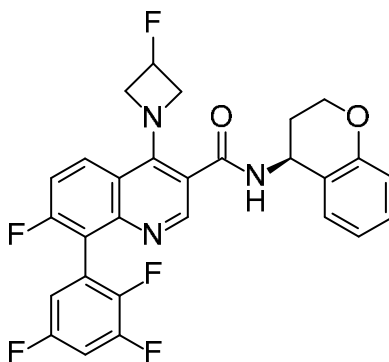
Rendimiento total: 8,38 g (58% de la teoría)

LC-MS (Método 4): $R_t = 3,99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,005 (0,62), 1,305 (8,10), 1,317 (16,00), 1,318 (15,96), 1,329 (7,70), 1,397 (8,26), 2,020 (0,99), 2,026 (1,42), 2,031 (1,82), 2,037 (1,85), 2,042 (1,90), 2,049 (1,91), 2,054 (2,16), 2,060 (1,62), 2,065 (1,16), 2,181 (0,98), 2,187 (1,48), 2,195 (2,06), 2,203 (1,94), 2,209 (2,04), 2,218 (1,46), 2,223 (1,05), 2,232 (0,71), 2,516 (0,89), 2,520 (0,95), 2,523 (0,96), 3,227 (0,71), 3,236 (1,35), 3,249 (3,27), 3,257 (3,63), 3,261 (4,26), 3,270 (4,39), 3,282 (3,24), 3,294 (1,47), 3,304 (1,17), 4,214 (0,72), 4,219 (1,14), 4,226 (1,21), 4,233 (2,56), 4,239 (3,13), 4,245 (2,80), 4,252 (3,53), 4,255 (3,49), 4,261 (3,70), 4,266 (2,73), 4,272 (3,23), 4,280 (1,06), 4,285 (1,15), 4,291 (0,88), 5,280 (1,26), 5,291 (2,88), 5,301 (2,73), 5,312 (1,11), 6,781 (6,23), 6,783 (6,34), 6,795 (6,65), 6,796 (6,62), 6,907 (3,27), 6,919 (6,32), 6,932 (3,61), 7,153 (2,85), 7,164 (4,85), 7,176 (2,33), 7,295 (2,49), 7,302 (2,41), 7,334 (2,71), 7,345 (4,69), 7,356 (2,50), 7,660 (0,92), 7,665 (1,13), 7,670 (1,32), 7,675 (2,00), 7,678 (1,91), 7,683 (2,01), 7,689 (1,92), 7,692 (1,90), 7,697 (1,20), 7,702 (1,05), 7,707 (0,93), 7,780 (3,82), 7,795 (7,06), 7,811 (3,81), 8,484 (4,02), 8,494 (4,24), 8,500 (4,25), 8,510 (3,87), 8,812 (11,05), 8,818 (10,77), 9,124 (4,07), 9,137 (3,96).

Ejemplo 5

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoro-4-(3-fluoroazetidin-1-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



Una mezcla de 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-fluoro-4-(3-fluoroazetidin-1-il)quinolina-3-carboxamida (Ej. 15A) (1500 mg, 3,163 mmol) y bis(trifenilfosfina)dicloropalladio(II) (255 mg, 0,363 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de ácido (2,3,5-trifluorofenil)borónico (2200 mg, 12,51 mmol), carbonato de sodio (5000 mg, 47,175 mmol) y agua (6,20 ml), se continuó la agitación durante 18 horas a 90°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los disolventes se secaron y se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (agua/acetonitrilo 80:20 → 5:95 / proporcionó 675 mg (40,6% de teoría) del compuesto del título.

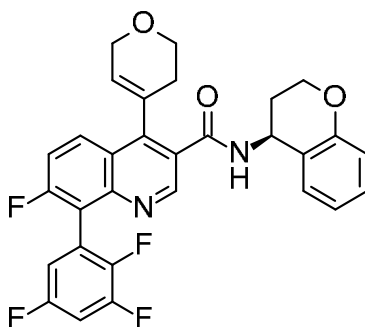
LC-MS (Método 5): R_t = 0,88 min; m/z = 526 ($M+H$)⁺

logP (HCOOH) (Método 0) = 1,93

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,99 - 2,08 (m, 1H), 2,14 - 2,19 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,57 - 4,74 (m, 4H), 5,17 - 5,22 (m, 1H), 5,42 - 5,60 (m, 1H), 6,78 - 6,80 (m, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,03 - 9,06 (m, 1H).

Ejemplo 6

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-fluoro-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



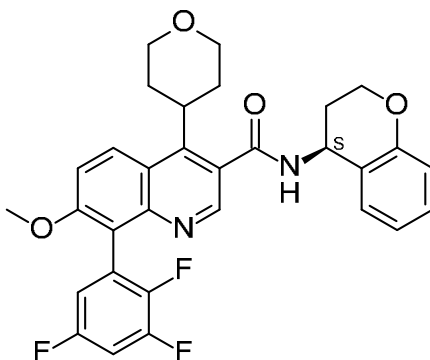
El compuesto del título se ha sintetizado en analogía con el Ejemplo 1.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,235 (0,66), 1,981 (2,08), 1,989 (2,69), 1,998 (2,43), 2,007 (2,94), 2,016 (2,83), 2,024 (2,32), 2,158 (2,87), 2,170 (2,86), 2,179 (2,72), 2,192 (1,96), 2,328 (0,57), 2,366 (1,31), 2,415 (3,83), 2,710 (0,44), 3,900 (3,04), 4,186 (2,08), 4,214 (5,03), 4,242 (7,22), 4,250 (7,35), 4,259 (6,65), 4,267 (6,99), 4,287 (3,94), 5,230 (3,88), 5,246 (3,82), 5,865 (5,17), 6,765 (8,88), 6,767 (9,12), 6,786 (10,18), 6,788 (10,05), 6,885 (4,24), 6,904 (9,03), 6,923 (5,30), 7,138 (4,63), 7,142 (4,76), 7,159 (7,78), 7,177 (3,82), 7,180 (3,67), 7,332 (8,89), 7,352 (6,35), 7,659 (1,33), 7,667 (1,60), 7,674 (1,88), 7,682 (3,03), 7,686 (2,92), 7,695 (3,04), 7,703 (3,02), 7,708 (3,04), 7,715 (1,97), 7,723 (1,71), 7,731 (1,56), 7,767 (6,31), 7,790 (12,55), 7,813 (6,93), 8,177 (6,63), 8,192 (7,10), 8,201 (6,80), 8,216 (6,23), 8,914 (15,39), 8,924 (16,00), 8,940 (6,05), 8,961 (5,60).

Ejemplo 7

N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-(2,3,5-trifluorofenil)quinolina-3-carboxamida



Bajo argón, un recipiente se cargó con 8-bromo-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-7-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-3-carboxamida

(Intermedio 18A), (200 mg, 0,4 mmol), ácido 2,3,5-trifluorobenceno borónico (141 mg, 0,80 mmol), fluoruro de cesio (182 mg, 1,21 mmol),

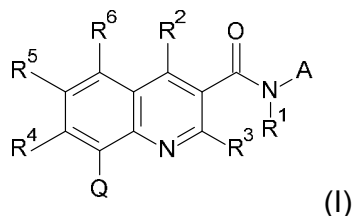
(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (31,4 mg, 40,2 μ mol) y una mezcla desgasificada 5:1 de dioxano / agua (2 ml), se tapó y agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se trató con ácido fórmico acuoso (0,48 ml, 2,4 mmol) y DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (RP 18, gradiente con ácido fórmico acuoso al 0,1% y acetonitrilo). El producto se suspendió en etanol/agua (3:1, 4 ml), se agitó durante la noche, se filtró, se lavó con etanol/agua (3:1) y se secó a vacío.

Rendimiento: 138 mg (63% de la teoría)

LC-MS (Método 2): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 549 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,669 (0,85), 1,701 (1,34), 1,730 (0,71), 2,036 (0,61), 2,049 (0,74), 2,194 (0,69), 2,205 (0,66), 2,217 (0,67), 2,230 (0,47), 2,365 (0,50), 2,384 (0,44), 2,414 (1,11), 2,433 (1,06), 2,445 (1,10), 2,461 (0,67), 3,462 (0,75), 3,488 (0,82), 3,506 (0,71), 3,534 (1,04), 3,564 (0,54), 3,698 (0,67), 3,931 (16,00), 4,011 (1,49), 4,020 (1,56), 4,037 (1,35), 4,226 (1,03), 4,249 (1,41), 4,258 (1,28), 4,275 (0,99), 5,264 (0,50), 5,279 (1,10), 5,299 (1,12), 5,313 (0,51), 5,753 (0,81), 6,770 (1,91), 6,790 (2,17), 6,898 (1,05), 6,916 (2,21), 6,935 (1,29), 7,049 (0,79), 7,143 (1,04), 7,162 (1,77), 7,180 (0,85), 7,375 (1,84), 7,393 (1,72), 7,521 (0,68), 7,533 (0,71), 7,541 (0,70), 7,716 (2,41), 7,740 (2,55), 8,575 (2,30), 8,599 (2,15), 8,623 (3,23), 8,631 (3,13), 9,082 (1,39), 9,099 (1,37).

TABLA 1: Ejemplos



Númer	o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
1		H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
2		H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
3		H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
4		H	etilo	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
5		H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
6		H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
7		H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	O-Me	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
8		H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	6-fluoro-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il
9		H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il

10	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
11	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il
12	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
13	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-
14	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
15	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
16	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-
17	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(rac) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il
18	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	O-iPr	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il

19	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-
20	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il
21	H	etilo	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
22	H	etilo	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-

O-Me representa un grupo metoxi

O-iPr representa un grupo isopropoxi/i-propoxi

TABLA 1a: Datos de RMN de ^1H

Númer	RMN de ^1H [δ ppm]; disolvente DMSO-d_6
8	9,12 – 9,08 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 2H), 7,64 – 6,98 (m, 5H), 5,59 – 5,40 (m, 1H), 5,20 – 5,18 (m, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 4H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 2H)
9	9,04 – 9,01 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,69 – 6,67 (m, 1H), 5,57 – 5,43 (m, 1H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,72 – 4,56 (m, 4H), 4,20 – 4,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H)
10	9,08 – 9,05 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 6,83 – 6,80 (m, 1H), 5,59 – 5,40 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 4H), 4,25 – 4,22 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H)

11	8,96 – 8,93 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 4H), 5,60 – 5,41 (m, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 4H), 2,78 – 2,75 (m, 2H), 2,08 – 1,76 (m, 4H)
12	8,91 – 8,88 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 5,59 – 5,42 (m, 1H), 5,49 – 5,47 (m, 1H), 6,65 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,94 (m, 1H)
13	8,94 – 8,90 (m, 1H), 8,49 – 8,48 (m, 1H), 8,25 – 8,22 (m, 1H), 7,79 – 7,13 (m, 5H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 6,76 – 6,74 (m, 1H), 5,63 – 4,94 (m, 1H), 5,32 – 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 4H), 2,19 – 2,15 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)
14	9,08 – 9,05 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 – 8,21 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 5,57 – 5,41 (m, 1H), 5,18 – 5,16 (m, 1H), 4,63 (m, 4H), 4,38 – 4,32 (m, 2H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H)
15	9,06 – 9,04 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 – 8,12 (m, 1H), 7,71 – 7,70 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 5,59 – 5,40 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,65 (m, 4H), 4,27 – 4,24 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H)
16	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0,008 (1,15), 0,008 (1,60), 1,234 (0,80), 1,261 (0,90), 1,279 (0,70), 1,297 (0,45), 1,336 (0,40), 1,681 (3,75), 1,711 (5,95), 1,750 (2,25), 1,875 (0,75), 1,896 (2,20), 1,915 (3,05), 1,928 (3,10), 1,946 (3,45), 1,964 (2,25), 1,984 (0,90), 2,328 (0,45), 2,367 (1,90), 2,375 (1,85), 2,406 (5,05), 2,436 (5,05), 2,476 (2,10), 2,557 (2,85), 2,567 (1,55), 2,670 (0,50), 2,710 (0,70), 2,823 (1,60), 2,843 (2,95), 2,863 (4,20), 2,882 (5,65), 2,903 (2,55), 2,944 (1,90), 2,953 (3,60), 2,965 (3,65), 2,975 (3,75), 2,985 (2,75), 2,993 (2,30), 3,004 (2,00), 3,014 (1,90), 3,024 (1,05), 3,393 (1,30), 3,421 (2,15), 3,437 (1,90), 3,464 (2,55), 3,496 (2,45), 3,523 (3,35), 3,549 (3,35), 3,575 (1,60), 3,722 (2,25), 3,975 (2,15), 4,002

	(7,60), 4,029 (5,40), 5,542 (1,55), 5,556 (4,15), 5,561 (4,35), 5,575 (4,25), 5,581 (4,15), 5,594 (1,55), 5,600 (1,40), 7,226 (7,90), 7,235 (9,55), 7,239 (10,65), 7,248 (15,35), 7,264 (11,85), 7,276 (8,85), 7,286 (6,15), 7,296 (4,00), 7,444 (3,80), 7,451 (6,20), 7,463 (5,40), 7,472 (3,35), 7,643 (1,45), 7,650 (1,75), 7,658 (2,05), 7,665 (3,25), 7,670 (3,15), 7,678 (3,20), 7,687 (3,20), 7,692 (3,25), 7,699 (2,05), 7,707 (1,80), 7,715 (1,80), 7,761 (4,90), 7,784 (9,40), 7,807 (5,10), 8,664 (3,95), 8,679 (4,40), 8,685 (4,35), 8,701 (3,75), 8,756 (15,95), 8,769 (16,00), 9,026 (8,30), 9,047 (8,30).
17	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,673 (3,95), 1,703 (4,33), 2,338 (0,57), 2,351 (0,90), 2,368 (1,83), 2,381 (2,48), 2,398 (2,36), 2,413 (2,51), 2,425 (1,71), 2,443 (0,97), 3,163 (0,55), 3,176 (0,57), 3,390 (1,09), 3,419 (1,99), 3,447 (1,11), 3,501 (1,48), 3,530 (2,79), 3,557 (1,54), 3,689 (1,43), 3,969 (2,16), 3,980 (2,65), 3,998 (4,27), 4,015 (2,36), 4,026 (1,94), 4,390 (3,45), 4,402 (3,59), 4,414 (3,89), 4,427 (3,86), 4,784 (3,39), 4,808 (5,50), 4,830 (3,16), 5,794 (1,35), 5,807 (1,72), 5,814 (2,45), 5,826 (2,43), 5,833 (1,71), 5,846 (1,31), 6,858 (5,14), 6,877 (5,82), 6,933 (2,82), 6,952 (6,04), 6,970 (3,37), 7,205 (2,09), 7,223 (4,58), 7,240 (5,54), 7,261 (2,25), 7,486 (4,92), 7,505 (4,64), 7,568 (0,69), 7,575 (0,85), 7,583 (1,01), 7,590 (1,61), 7,595 (1,56), 7,603 (1,66), 7,611 (1,60), 7,616 (1,65), 7,624 (1,03), 7,631 (0,90), 7,639 (0,81), 7,769 (2,44), 7,787 (4,80), 7,808 (4,74), 7,832 (6,61), 7,848 (3,23), 8,551 (4,14), 8,571 (3,88), 8,704 (16,00), 9,334 (4,98), 9,353 (4,87).
18	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,853 (0,48), 1,198 (13,84), 1,213 (16,00), 1,232 (11,46), 1,234 (11,69), 1,259 (0,90), 1,284 (0,74), 1,298 (0,85), 1,669 (1,36), 1,701 (1,98), 1,730 (1,01), 2,016 (0,76), 2,023 (0,78), 2,041 (1,82), 2,051 (1,13), 2,195 (1,01), 2,206 (1,01), 2,217 (0,99), 2,229 (0,74), 2,366 (0,81), 2,384 (0,64), 2,412 (1,52), 2,444 (1,52), 2,458 (0,97), 2,524 (1,54), 2,710 (0,44), 3,431 (0,44), 3,457 (1,06), 3,485 (1,17), 3,501 (1,01), 3,530 (1,54), 3,558 (0,78), 3,692 (0,97), 4,008 (2,16), 4,018

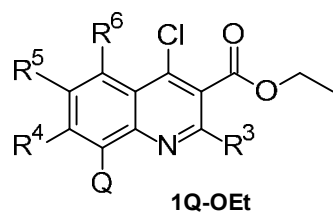
	(2,23), 4,035 (1,93), 4,201 (0,53), 4,227 (1,47), 4,250 (2,07), 4,260 (1,82), 4,276 (1,43), 4,808 (0,76), 4,823 (1,96), 4,838 (2,67), 4,853 (2,00), 4,868 (0,78), 5,266 (0,76), 5,280 (1,63), 5,300 (1,66), 5,314 (0,74), 5,754 (0,64), 6,772 (3,20), 6,792 (3,59), 6,898 (1,66), 6,901 (1,66), 6,917 (3,38), 6,920 (3,27), 6,935 (2,12), 6,938 (1,96), 7,005 (1,20), 7,013 (1,27), 7,142 (1,59), 7,146 (1,68), 7,164 (2,60), 7,180 (1,29), 7,184 (1,27), 7,375 (2,72), 7,394 (2,51), 7,488 (0,51), 7,497 (0,60), 7,504 (0,69), 7,511 (1,11), 7,516 (1,06), 7,524 (1,11), 7,533 (1,06), 7,538 (1,13), 7,545 (0,74), 7,552 (0,67), 7,560 (0,62), 7,700 (3,66), 7,724 (3,94), 8,520 (3,57), 8,545 (3,34), 8,611 (6,40), 8,620 (6,47), 9,069 (2,12), 9,087 (2,07).
19	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0,007 (1,68), 1,233 (0,62), 1,687 (2,11), 1,716 (3,74), 1,745 (2,10), 1,901 (0,79), 1,917 (1,98), 1,926 (1,14), 1,933 (2,11), 1,942 (2,20), 1,949 (1,07), 1,958 (2,08), 1,975 (0,84), 2,411 (1,34), 2,426 (2,95), 2,435 (3,12), 2,451 (3,20), 2,459 (3,05), 2,516 (2,87), 2,524 (2,01), 2,834 (1,06), 2,850 (1,95), 2,865 (2,43), 2,881 (3,10), 2,898 (1,39), 2,957 (1,79), 2,965 (1,88), 2,975 (1,91), 2,982 (1,83), 2,989 (1,27), 2,997 (1,17), 3,006 (1,16), 3,014 (0,97), 3,419 (0,99), 3,439 (1,64), 3,462 (0,97), 3,514 (1,31), 3,535 (2,40), 3,559 (1,31), 3,723 (1,22), 3,990 (2,26), 3,998 (2,65), 4,014 (4,01), 4,029 (2,13), 5,557 (1,29), 5,572 (3,67), 5,587 (3,59), 5,603 (1,22), 7,217 (2,47), 7,224 (3,20), 7,232 (7,98), 7,239 (8,00), 7,244 (8,35), 7,250 (10,18), 7,258 (2,94), 7,268 (4,61), 7,276 (3,02), 7,285 (1,66), 7,458 (3,35), 7,465 (3,32), 7,475 (2,78), 7,588 (0,79), 7,594 (0,97), 7,600 (1,16), 7,606 (1,74), 7,616 (1,81), 7,622 (1,73), 7,627 (1,71), 7,632 (1,11), 7,638 (0,91), 7,645 (0,82), 7,780 (2,87), 7,794 (5,08), 7,811 (4,88), 7,836 (6,42), 7,848 (3,62), 8,564 (4,16), 8,581 (4,01), 8,739 (16,00), 9,046 (4,70), 9,063 (4,56).
20	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1,685 (2,18), 1,710 (2,36), 1,750 (2,20), 1,776 (3,08), 1,836 (1,45), 1,859 (1,65), 1,865 (1,59), 1,879 (1,79), 1,896 (1,45), 1,926 (1,79), 1,938 (1,56), 1,951 (1,16), 2,056 (1,72), 2,067

	(1,81), 2,080 (1,41), 2,362 (0,43), 2,441 (3,08), 2,465 (3,29), 2,636 (0,45), 2,711 (0,68), 2,733 (2,33), 2,745 (5,26), 2,755 (4,92), 2,767 (2,06), 2,789 (0,54), 3,472 (1,31), 3,493 (2,40), 3,523 (1,93), 3,549 (2,67), 3,571 (1,50), 3,728 (1,38), 4,021 (3,22), 4,033 (4,44), 5,258 (1,18), 5,271 (2,47), 5,286 (2,45), 5,299 (1,20), 7,102 (3,44), 7,116 (4,96), 7,165 (1,90), 7,176 (4,67), 7,189 (6,35), 7,193 (6,03), 7,204 (5,21), 7,220 (3,63), 7,428 (4,56), 7,442 (4,06), 7,586 (0,86), 7,604 (1,88), 7,614 (1,88), 7,625 (1,86), 7,636 (0,95), 7,643 (0,84), 7,776 (2,97), 7,791 (5,46), 7,808 (5,19), 7,830 (6,96), 7,844 (3,90), 8,563 (4,51), 8,580 (4,33), 8,722 (16,00), 9,060 (4,99), 9,078 (4,80).
21	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,49), -0,008 (4,06), 0,008 (4,51), 0,146 (0,51), 1,292 (7,17), 1,311 (16,00), 1,329 (7,45), 1,998 (0,67), 2,006 (1,12), 2,013 (1,21), 2,031 (1,50), 2,041 (1,63), 2,047 (1,84), 2,055 (1,38), 2,062 (1,03), 2,164 (0,78), 2,174 (1,35), 2,185 (1,78), 2,197 (1,68), 2,207 (1,68), 2,220 (1,11), 2,229 (0,93), 2,240 (0,59), 2,327 (0,52), 2,366 (0,59), 2,523 (2,43), 2,670 (0,55), 2,710 (0,60), 3,197 (0,42), 3,230 (2,70), 3,239 (3,57), 3,249 (3,83), 3,258 (3,60), 3,269 (2,77), 3,293 (1,12), 4,200 (0,88), 4,207 (0,72), 4,220 (2,02), 4,227 (2,93), 4,246 (3,99), 4,252 (4,40), 4,268 (2,90), 4,280 (0,77), 4,287 (0,95), 4,296 (0,62), 5,262 (1,14), 5,276 (2,64), 5,295 (2,61), 5,310 (1,16), 6,771 (4,95), 6,774 (5,34), 6,792 (5,65), 6,794 (5,85), 6,892 (2,62), 6,895 (2,66), 6,910 (5,57), 6,913 (5,51), 6,929 (3,39), 6,932 (3,24), 7,139 (2,70), 7,143 (2,92), 7,160 (4,42), 7,178 (2,22), 7,182 (2,23), 7,198 (1,34), 7,203 (1,69), 7,211 (2,00), 7,217 (1,86), 7,224 (1,96), 7,232 (1,81), 7,237 (1,30), 7,323 (2,51), 7,336 (2,64), 7,351 (2,33), 7,632 (0,78), 7,639 (0,95), 7,647 (1,09), 7,654 (1,73), 7,659 (1,63), 7,667 (1,71), 7,676 (1,73), 7,681 (1,79), 7,688 (1,14), 7,696 (1,03), 7,704 (0,98), 7,895 (8,41), 7,918 (8,95), 8,412 (8,99), 8,435 (8,11), 8,785 (10,53), 8,792 (10,31), 9,121 (4,43), 9,142 (4,35).
22	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.41), 0.008 (1.68), 1.295 (7.38), 1.312 (15.52), 1.314 (15.82), 1.330 (7.53), 1.861 (0.55), 1.873 (0.58), 1.883 (1.57), 1.894 (1.98), 1.904 (2.16), 1.914 (3.22), 1.926 (2.28),

	1.935 (2.25), 1.946 (1.75), 1.956 (0.76), 1.967 (0.66), 2.323 (0.69), 2.327 (0.97), 2.366 (0.48), 2.523 (4.90), 2.670 (0.90), 2.710 (0.46), 2.815 (1.21), 2.836 (2.16), 2.856 (3.09), 2.875 (4.24), 2.896 (1.95), 2.941 (2.25), 2.962 (2.28), 2.970 (1.83), 2.980 (1.26), 3.002 (1.14), 3.243 (3.84), 3.251 (4.02), 3.261 (3.81), 3.266 (3.97), 5.530 (1.59), 5.550 (4.69), 5.569 (4.69), 5.589 (1.59), 7.204 (3.13), 7.214 (10.08), 7.223 (9.25), 7.230 (10.59), 7.236 (16.00), 7.248 (4.33), 7.257 (6.54), 7.268 (3.67), 7.278 (1.95), 7.369 (2.65), 7.377 (4.26), 7.386 (3.49), 7.633 (1.05), 7.640 (1.24), 7.648 (1.44), 7.656 (2.28), 7.661 (2.14), 7.669 (2.23), 7.677 (2.16), 7.682 (2.28), 7.689 (1.45), 7.697 (1.27), 7.705 (1.24), 7.896 (11.22), 7.919 (11.95), 8.412 (10.23), 8.435 (9.24), 8.786 (13.89), 8.795 (13.66), 8.994 (4.45), 9.013 (4.39).
--	---

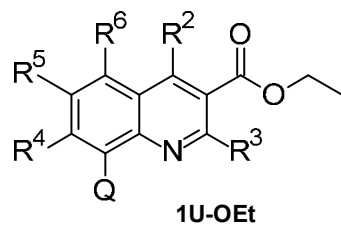
TABLA 2a-2e: Intermedios

TABLA 2a



Número	R3	R4	R5	R6	Q
1Q-1	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1Q-2	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1Q-3	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil

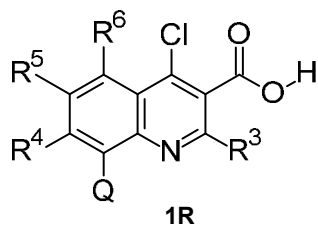
TABLA 2b



Número	R2	R3	R4	R5	R6	Q
1U-1	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-2	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-3	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-4	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-5	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-6	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-7	etilo	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-8	etilo	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-9	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil

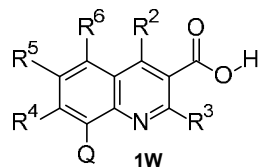
1U-10	3-fluoroazetidin-1-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1U-11	3-fluoroazetidin-1-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil

TABLA 2c



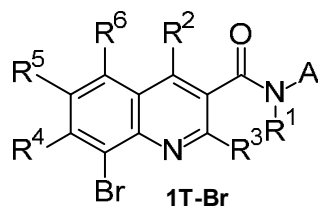
Número	R3	R4	R5	R6	Q
1R-1	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1R-2	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1R-3	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil

TABLA 2d



Número	R2	R3	R4	R5	R6	Q
1W-1	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-2	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-3	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-4	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-5	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-6	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-7	etilo	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-8	etilo	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-9	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-10	3-fluoroazetidin-1-il	H	H	H	H	2,3,5-trifluorofenil
1W-11	3-fluoroazetidin-1-il	H	Cl	H	H	2,3,5-trifluorofenil

TABLA 2e



Número	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
1T-1	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-2	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-3	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-4	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-5	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-6	H	tetrahidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-7	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-8	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	H	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-9	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il

1T-10	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	F	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-11	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-12	H	3,6-dihidro-2H-piran-4-il	H	Cl	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-13	H	etilo	H	H	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-14	H	etilo	H	F	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-15	H	etilo	H	F	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-16	H	etilo	H	Cl	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-17	H	etilo	H	Cl	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-18	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	H	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-19	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	H	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-20	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-21	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-22	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	Cl	H	H	(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-23	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	Cl	H	H	(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il
1T-24	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	6-fluoro-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il
1T-25	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(4S)-6-metil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-26	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(4S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il
1T-27	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il

1T-28	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(4S)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]-
1T-29	H	3-fluoroazetidin-1-il	H	F	H	H	(4S)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il

TABLA 2f: Datos de RMN de ¹H

Número	RMN de ¹ H [δ ppm]; disolvente DMSO-d ₆
1T-18	9,09 – 9,07 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,82 – 6,80 (m, 1H), 5,54 – 5,40 (m, 1H), 5,24 – 5,21 (m, 1H), 4,70 – 4,54 (m, 4H), 4,29 – 4,26 (m, 2H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 2,02 (m, 1H)
1T-21	8,96 – 8,94 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 5H), 5,55 – 5,40 (m, 2H), 4,69 – 4,56 (m, 4H), 3,00 – 2,97 (m, 1H), 2,88 – 2,84 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H)
1T-24	9,15 – 9,13 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 5,55 – 5,40 (m, 1H), 5,22 – 5,21 (m, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 4H), 3,17 – 3,09 (m, 2H), 2,26 – 2,15 (m, 2H)
1T-27	9,00 – 8,98 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 – 7,12 (m, 5H), 5,59 – 5,41 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,67 – 4,56 (m, 4H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,03 – 1,74 (m, 4H)
1T-29	9,12 – 9,10 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 5,55 – 5,39 (m, 1H), 5,22 – 5,17 (m, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 4H), 4,42 – 4,33 (m, 2H), 2,22 – 2,17 (m, 1H), 2,11 – 2,05 (m, 1H)

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 media es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la media 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 de la media 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 EugeneHD (Promega, N.º : E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5%. El medio de transfección se 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), complementado 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 >6,5-7,5 para: 14.

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ >7,5-8,5 para: 5, 13.

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ > 8,5 para: 1, 2, 4, 7, 10, 11, 12, 15, 16, 19, 21.

Ensayo *in vitro* 2: *C. immitis* Slo-1 - Acción en una línea celular recombinante de *C. immitis*

Generación de una línea celular estable de *D. immitis* Slo-1 CHO

Se obtuvo una línea celular CHO de ATCC, código ATCC CRL-9096. Para la transfección con ADN plásmido para expresar *D. immitis* Slo-1 (basado en la secuencia de proteína JQ730003, codón optimizado para hámster), 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 *D. immitis* Slo-1 y 9 µl de

FugeneHD (Promega, N.º : E2311), y se añadió a las células antes de la incubación durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5%. El medio de transfección se intercambió por el medio de selección que 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 final CHO estable que expresa el *D. immitis* Slo-1.

Condiciones de cultivo celular

Las células se cultivaron a 37 °C y CO₂ al 5% en MEMalpha con Gutamax I (Invitrogen, N.º : 32571), complementado 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 >5,3 – 6,5 para: 8, 9, 13, 14, 17, 18, 19.

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ >6,5-7,5 para: 1, 10, 12, 15, 20.

Para los siguientes ejemplos, se ha descubierto pE₅₀ >7,5-8,5 para: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 16, 22.

Ensayo in vitro 3: *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: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

Para los siguientes ejemplos, la actividad (reducción de AChE en comparación con el control negativo) fue superior al 80% a 1 µg/ml: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

Ensayo in vitro 4: *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, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

Ensayo in vitro 5: *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: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

Ensayo *in vitro* 6: *Cooperia curticei* (COOPCU)

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 90% a una tasa de aplicación de 20 ppm: 1.

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 4 ppm: 2.

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 4 ppm: 1.

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 0,8 ppm: 2.

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 0,8 ppm: 1.

Ensayo in vitro 7: *Haemonchus contortus* (HAEMCO)

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: 2.

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: 1.

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 4 ppm: 2.

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 del ejemplo 2,
0,100 ml Transcutol.

Ejemplo de formulación de F1:

0,100 ml solución madre A,
0,100 ml Cremophor EL, y
0,800 m 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:

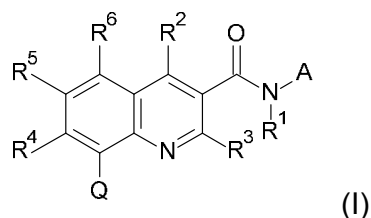
Tratamiento	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
≤0,3 mg/kg intraperitoneal	Ej. N° 2	

Los siguientes ejemplos se probaron y tuvieron una actividad de > 80% o más en el tratamiento dado:

Tratamiento	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
≤10 mg/kg intraperitoneal	Ej. N° 2; 3; 4	Ej. N° 4

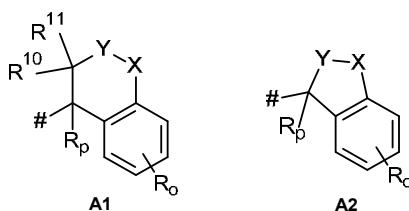
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



caracterizado porque:

A es A1 o A2,



o es 0, 1, 2, 3 ó 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,

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

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