

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 615**

51 Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011 E 11754836 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2609086**

54 Título: **2-Oxo- y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

27.08.2010 EP 10008920

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

10.06.2015

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**KÜHNERT, SVEN;
BAHRENBURG, GREGOR;
KLESS, ACHIM y
SCHRÖDER, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 537 615 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

2-Oxo- y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3

5 La invención se refiere a 2-oxo- y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidas, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también a estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor y otras enfermedades y/o afecciones.

10 El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos adecuado para el paciente, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada y de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Una característica fisiopatológica del dolor crónico es la hiperexcitabilidad de las neuronas. La excitabilidad neuronal depende decisivamente de la actividad de los canales de K^+ , ya que éstos determinan de forma decisiva el potencial de membrana en reposo de la célula y, por consiguiente, el umbral de excitabilidad. Los canales de K^+ heterómeros del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en las neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y periférico (ganglios de la raíz dorsal) y regulan la excitabilidad de éstas. La activación de los canales de K^+ KCNQ2/3 conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y, junto con ello, a una disminución de la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal que expresan KCNQ2/3 intervienen en la transmisión de estímulos nociceptivos desde la periferia hasta la médula espinal (Passmore y col., J Neurosci. 2003; 23(18): 7227-36).

Correspondientemente se ha podido demostrar que la retigabina, un agonista de KCNQ2/3, presenta una actividad analgésica en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3): 109-16; Dost y col., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390).

25 Por consiguiente, el canal de K^+ KCNQ2/3 constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral y dolor muscular (Nielsen y col., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en particular de dolor neuropático e inflamatorio.

30 Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es un objetivo adecuado para la terapia de muchas otras enfermedades, por ejemplo migrañas (US2002/012877), trastornos cognitivos (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), ansiedad (Korsgaard y col., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden y col., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469; Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81; Miceli y col., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74), incontinencia urinaria (Streng y col., J Urol 2004; 172: 2054-2058), dependencia (Hansen y col., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88), manías/trastornos bipolares (Dencker y col., Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53), discinesias asociadas con distonía (Richter y co., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

35 Por ejemplo, en los documentos EP 1 142 877; I.V. Ukrainets y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Vol. 42, Nº 4, 2006, páginas 475-487; I.V. Ukrainets y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Vol. 46, Nº 4, 2010, páginas 445-451; I.V. Ukrainets y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Vol. 43, Nº 1, 2007, páginas 58-62; US 2007/254862, US 2007/249605 y WO 2005/049608 se dan a conocer quinolinonas sustituidas y otros compuestos.

40 Compuestos sustituidos que tienen afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3 se conocen por ejemplo por el estado actual de la técnica (WO 2008/046582, WO 2010/046108). Por ejemplo, el documento WO2007/070359 describe quinolinonas sustituidas. En el documento WO 2008/113006 también se dan a conocer compuestos de quinolinona sustituida.

45 Existe una demanda de otros compuestos con propiedades comparables o mejores, no sólo en cuanto a la afinidad por los canales de K^+ KCNQ2/3 de por sí (*potencia, eficacia*).

50 Así, puede resultar ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto beneficioso en la biodisponibilidad oral o pueden modificar el perfil FC/FD (farmacocinético/farmacodinámico), lo que puede conducir a un periodo de eficacia más ventajoso, por ejemplo. Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras que intervienen en la ingestión y excreción de composiciones farmacéuticas también se ha de considerar como una indicación de una mejor biodisponibilidad y en todo caso una menor interacción de las composiciones farmacéuticas. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen en la descomposición y excreción de composiciones farmacéuticas también deberían ser lo menores posible, ya que estos resultados de prueba también indican que en todo caso se han de esperar muy pocas o absolutamente ninguna interacción de las composiciones farmacéuticas.

También puede resultar ventajoso que los compuestos presenten una alta selectividad con respecto a otros receptores de la familia KCNQ (*especificidad*), por ejemplo con respecto a KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede tener un efecto positivo en el perfil de efectos secundarios: por ejemplo, es sabido que compuestos que (también) tienen afinidad por KCNQ1 es probable que tengan un potencial de efectos secundarios cardíacos. Por consiguiente, puede ser deseable una alta selectividad con respecto a KCNQ1. No obstante, también puede resultar ventajoso que los compuestos presenten una alta selectividad con respecto a otros receptores. Por ejemplo, puede resultar ventajoso que los compuestos presenten una baja afinidad por el canal de iones hERG o por el canal de iones de calcio de tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina), ya que es sabido que estos receptores posiblemente tienen un potencial de efectos secundarios cardíacos. Además, una mayor selectividad con respecto a la unión con otras proteínas endógenas (es decir, receptores o enzimas) puede conducir a un mejor perfil de efectos secundarios y, en consecuencia, a una mayor tolerancia.

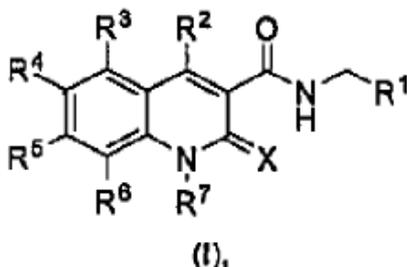
Por consiguiente, un objetivo de la invención fue proporcionar nuevos compuestos que presentaran ventajas con respecto a los compuestos del estado actual de la técnica. Estos compuestos debían ser especialmente adecuados como principios activos farmacológicos en composiciones farmacéuticas, preferentemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

Sorprendentemente se ha comprobado que ciertos compuestos sustituidos de la fórmula general (I) mostrada más abajo son adecuados para el tratamiento del dolor. También se ha comprobado sorprendentemente que algunos compuestos sustituidos de la fórmula general (I) mostrada más abajo también presentan una excelente afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3, por lo que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3. En consecuencia, los compuestos sustituidos actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal de K^+ KCNQ2/3.

Los documentos EP 1142877, Chemistry of heterocyclic compounds, vol. 42 (2006), páginas 475-487, vol. 46 (2010), páginas 445-451 y vol. 43 (2007), páginas 58-62, dan a conocer 4-hidroxi-2-quinolona-3-carboxamidas y 2-quinolona-3-carboxamidas no sustituidas en posición 4. El documento US 2007/0249605 da a conocer determinadas 2-quinolona-3-carboxamidas para la inhibición de la prolil-hidroxilasa y el documento US 2007/254862 (compuesto JTE-907) da a conocer determinadas 2-quinolona-3-carboxamidas para la modulación de los receptores cannabinoides CBX. El documento WO 2005/049608 da a conocer 2-quinolona-3-carboxamidas no sustituidas en posición 4 que portan un residuo heterocíclico-amino como agonistas del receptor 5-HT-4.

Así, la presente invención se refiere a un compuesto sustituido de fórmula general (I),



donde

X representa O o S, preferentemente O;

R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático (C₁₋₈), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

R² representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; C(=O)H; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

R^3, R^4, R^5 y R^6 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; $C(=O)H$; $C(=O)OH$; $C(=O)NH_2$; SCF_3 ; $S(=O)_2OH$; NO_2 ; OCF_3 ; un grupo alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -O-alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -NH-alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -N(alifático(C_{1-4}))₂, pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo O-alifático(C_{1-4}), O-C(=O)-alifático(C_{1-4}), S-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -O-alifático(C_{1-4}), pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, NH-C(=O)-alifático(C_{1-4}), NH-S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), N(alifático(C_{1-4}))-C(=O)-alifático(C_{1-4}), o un grupo N(alifático(C_{1-4}))-S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C_{3-6}) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C_{1-4}), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; preferentemente con la condición de que al menos uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 sea $\neq H$;

R^7 representa un grupo alifático(C_{1-10}) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C_{3-10}) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C_{1-8}), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^7 representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

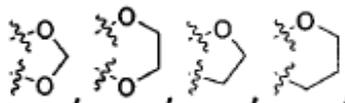
donde "grupo alifático" y "residuo alifático" pueden ser en cada caso lineales o ramificados, saturados o insaturados;

donde los grupos "cicloalifático" y "heterocicloalifático" pueden ser en cada caso saturados o insaturados;

donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático" y un "residuo alifático" se refiere, en relación con los grupos o residuos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un grupo NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, NH-C(=O)-alifático(C_{1-4}), NH-S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), =O, OH, OCF_3 , O-alifático(C_{1-4}), O-C(=O)-alifático(C_{1-4}), SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2$ -alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -O-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -NH-alifático(C_{1-4}), CN, CF_3 , CHO, COOH, alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -O-alifático(C_{1-4}), cicloalifático(C_{3-6}), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ (alifático(C_{1-4})) y $C(=O)N$ (alifático(C_{1-4}))₂;

donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a los grupos "cicloalifático" y "heterocicloalifático" se refiere, en relación con los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un grupo NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, NH-C(=O)-alifático(C_{1-4}), NH-S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), =O, OH, OCF_3 , O-alifático(C_{1-4}), O-C(=O)-alifático(C_{1-4}), SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2$ -alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -O-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -NH-alifático(C_{1-4}), CN, CF_3 , CHO, COOH, alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -O-alifático(C_{1-4}), cicloalifático(C_{3-6}), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ (alifático(C_{1-4})) y $C(=O)N$ (alifático(C_{1-4}))₂;

donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "arilo" y un "heteroarilo" se refiere, en relación con los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 ,



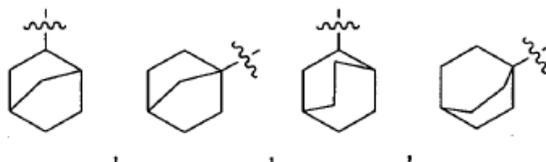
un grupo NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, NH-C(=O)-alifático(C_{1-4}), NH-S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), OH, OCF_3 , O-alifático(C_{1-4}), O-C(=O)-alifático(C_{1-4}), SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2$ -alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -O-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -NH-alifático(C_{1-4}), CN, CF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)OH$, alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -alifático(C_{1-4}), $C(=O)$ -O-alifático(C_{1-4}), cicloalifático(C_{3-6}), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ (alifático(C_{1-4})) y $C(=O)N$ (alifático(C_{1-4}))₂; con la excepción de los siguientes compuestos:

- 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, y 1-propil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

en forma de compuestos libres, racemato, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

En el sentido de esta invención, los conceptos grupo "alifático(C_{1-10})", "alifático(C_{1-8})", "alifático(C_{1-6})", "alifático(C_{1-4})" y "alifático(C_{1-2})" comprenden grupos hidrocarburo alifáticos acíclicos, saturados o insaturados, que pueden ser lineales o ramificados y que pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos, que contienen de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente, es decir, alcanilos(C_{1-10}), alquénilos(C_{2-10}) y alquínilos(C_{2-10}), así como alcanilos(C_{1-8}), alquénilos(C_{2-8}) y alquínilos(C_{2-8}), así como alcanilos(C_{1-6}), alquénilos(C_{2-6}) y alquínilos(C_{2-6})

- alquínulos(C₂₋₆), así como alcanilos(C₁₋₄), alquénulos(C₂₋₄) y alquínulos(C₂₋₄), así como alcanilos(C₁₋₂), alquénulos(C₂) y alquínulos(C₂), respectivamente. En este caso, los alquénulos comprenden al menos un enlace doble C-C (un enlace C=C) y los alquínulos comprenden al menos un enlace triple C-C (un enlace C≡C). Preferentemente, los grupos alifáticos se seleccionan de entre el grupo consistente en grupos alcanilo (alquilo) y alquénulo, siendo especialmente preferentes los grupos alcanilo. Grupos alcanilo(C₁₋₁₀) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Grupos alcanilo(C₁₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Grupos alcanilo(C₁₋₆) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Grupos alcanilo(C₁₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Grupos alquénulo(C₂₋₁₀) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo. Grupos alquénulo(C₂₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo. Grupos alquénulo(C₂₋₆) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo y hexenilo. Grupos alquénulo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃) y butenilo. Grupos alquínulo(C₂₋₁₀) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Grupos alquínulo(C₂₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Grupos alquínulo(C₂₋₆) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo y hexinilo. Grupos alquínulo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃) y butinilo.
- Para los fines de esta invención, los conceptos "grupo cicloalifático(C₃₋₆)" y "grupo cicloalifático(C₃₋₁₀)" significan hidrocarburos alifáticos cíclicos de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, respectivamente, pudiendo los hidrocarburos en cada caso ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), y no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. Los grupos cicloalifáticos pueden estar unidos a la estructura general superior respectiva a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del grupo cicloalifático. Los grupos cicloalifáticos también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con grupos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. Además, un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) puede estar puenteado de forma simple o múltiple, por ejemplo en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Grupos cicloalifáticos(C₃₋₁₀) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, adamantilo,



ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Grupos cicloalifáticos(C₃₋₆) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptenilo y ciclohexenilo.

- Para los objetivos de esta invención, los conceptos "grupo heterocicloalifático de 3-6 miembros" y "grupo heterocicloalifático de 3-10 miembros" significan grupos heterocicloalifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen 3-6, es decir, 3, 4, 5 o 6 miembros de anillo, y 3-10, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros de anillo, respectivamente, en los que en cada caso al menos uno y en caso apropiado también dos o tres átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O, S, S(=O)₂, N, NH y N(alquilo(C₁₋₈)), preferentemente N(CH₃), pudiendo los miembros de anillo no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. El grupo heterocicloalifático puede estar unido a la estructura general superior a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del grupo heterocicloalifático. Los grupos heterocicloalifáticos también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con grupos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. Grupos heterocicloalifáticos preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en azetidino, aziridino, azepano, azocano, diazepano, ditiolano, dihidroquinolino, dihidropirrolilo, dioxano, dioxolano, dioxepano, dihidroindeno, dihidropiridino, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolino, dihidroindolino, dihidroisoindolilo, imidazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxirano, oxetano, pirrolidino, piperazino, 4-metilpiperazino, piperidino, pirazolidino, pirano, tetrahidropirrolilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroindolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridino, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidroisoxazolopiridino, tiazolidino y tiorfolidino.

Para el objetivo de esta invención, el término "arilo" significa hidrocarburos aromáticos de 6 a 14 miembros de anillo, incluyendo fenilos y naftilos. Cada grupo arilo puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición deseada y posible del arilo. El arilo puede estar unido a la estructura general superior a través de cualquier miembro deseado y posible del grupo arilo. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cicloalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con grupos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. Ejemplos de grupos arilo condensados son benzodioxolanilo y benzodioxanilo. Preferentemente, el arilo se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antraceniilo, pudiendo cada uno de ellos respectivamente no estar sustituido o estar mono- o polisustituido. Un arilo particularmente preferente es fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido.

Para el objetivo de esta invención, el término "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 y en caso apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en S, N y O y pudiendo el grupo heteroarilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; en caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión con la estructura general superior se puede llevar a cabo a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del grupo heteroarilo. El heteroarilo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico que tiene hasta 14 miembros de anillo, pudiendo el sistema de anillo estar formado con otros anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con un grupo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido. El grupo heteroarilo se selecciona preferentemente de entre el grupo consistente en benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo son particularmente preferentes.

Para el objetivo de esta invención, el concepto "arilo, heteroarilo, grupo heterocicloalifático, o grupo cicloalifático unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) o a través de un grupo alifático(C₁₋₈)" significa que las expresiones "arilo, heteroarilo, grupo heterocicloalifático grupo cicloalifático" tienen los significados arriba definidos y están unidos a la estructura general superior respectiva a través de un grupo alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₈), respectivamente. El grupo alifático(C₁₋₄) y el grupo alifático(C₁₋₈) pueden en todos los casos ser lineales o ramificados, no sustituidos o mono- o polisustituidos. Además, el grupo alifático(C₁₋₄) puede en todos los casos ser saturado o insaturado, es decir, puede ser un grupo alquilenilo(C₁₋₄), alquenileno(C₂₋₄) o alquinileno(C₂₋₄). Lo mismo es aplicable al grupo alifático(C₁₋₈), es decir, un grupo alifático(C₁₋₈) puede en todos los casos además ser saturado o insaturado, es decir, puede ser un grupo alquilenilo(C₁₋₈), alquenileno(C₂₋₈) o alquinileno(C₂₋₈). Preferentemente, el grupo alifático(C₁₋₄) es un grupo alquilenilo(C₁₋₄) o alquenileno(C₂₋₄), de forma especialmente preferente un grupo alquilenilo(C₁₋₄). Preferentemente, el grupo alifático(C₁₋₈) es un grupo alquilenilo(C₁₋₈) o alquenileno(C₂₋₈), de forma especialmente preferente un grupo alquilenilo(C₁₋₈). Grupos alquilenilo(C₁₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-. Grupos alquenileno(C₂₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)- y -C(CH₂CH₃)=CH-. Grupos alquinileno(C₂₋₄) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -C=C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂- y -C≡C-C≡C-. Grupos alquilenilo(C₁₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- y -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-. Grupos alquenileno(C₂₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH=CH-CH₂-CH₂- y -CH=CH₂-CH-CH=CH₂-. Grupos alquinileno(C₂₋₈) preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en -C≡C-, -C=C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -C=C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C=C-CH₂- y -C≡C-CH₂-C≡C-.

En el sentido de esta invención, el concepto "mono o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático" y "residuo alifático" se refiere, en relación con los grupos o residuos correspondientes, a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución o tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I,

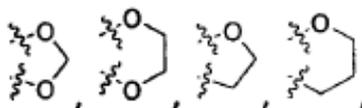
5 NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término "polisustituido" con respecto a grupos y grupos polisustituidos incluye la polisustitución de estos grupos y grupos en átomos diferentes o en el mismo átomo, por ejemplo trisustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso del CF₃ o el CH₂CF₃, o en varios lugares, como en el caso del CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. En caso apropiado, un sustituyente puede estar a su vez mono- o polisustituido. La sustitución múltiple se puede llevar a cabo utilizando el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

10 En el sentido de esta invención, el concepto "mono o polisustituido" con respecto a un "grupo cicloalifático" y "residuo heterocicloalifático" se refiere, en relación con los grupos correspondientes, a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución o tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término "polisustituido" con respecto a grupos y grupos polisustituidos incluye la polisustitución de estos grupos y grupos en átomos diferentes o en el mismo átomo, por ejemplo disustituidos en el mismo átomo de carbono, como en el caso del 1,1-difluorociclohexilo, o en varios lugares, como en el caso del 1-cloro-3-fluorociclohexilo. En caso apropiado, un sustituyente puede estar a su vez mono- o polisustituido. La sustitución múltiple se puede llevar a cabo utilizando el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

25 Sustituyentes preferentes de "grupo alifático" y "grupo alifático" se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), COOH, CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

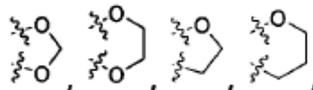
30 Sustituyentes preferentes de "grupo cicloalifático" y "grupo heterocicloalifático" se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

En el sentido de esta invención, el concepto "mono o polisustituido" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se refiere a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución o tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,



35 un grupo NH(alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, en un átomo, o en caso apropiado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente en caso apropiado estar a su vez mono- o polisustituido. La sustitución múltiple se lleva a cabo utilizando el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

Sustituyentes preferentes de "arilo" y "heteroarilo" se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,



45 un grupo NH(alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, arilo, preferentemente fenilo o bencilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, C₂H₅, isopropilo, terc-butilo, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, O-CH₃, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, S-CH₃, SCF₃, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂, N(CH₃)(C₂H₅) y N(C₂H₅)₂, heteroarilo, preferentemente piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃,

C₂H₅, isopropilo, terc-butilo, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, O-CH₃, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, S-CH₃, SCF₃, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂, N(CH₃)(C₂H₅) y N(C₂H₅)₂.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo R¹, R² y R³ (sustituyentes de 1ª generación), que en caso apropiado están a su vez sustituidos (sustituyentes de 2ª generación).
 10 Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos (sustituyentes de 3ª generación). Por ejemplo, si R¹ = un grupo alifático (C₁₋₁₀) (C₁₋₈) (sustituyente de 1ª generación), el grupo alifático(C₁₋₄) puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con un grupo NH-alifático(C₁₋₄) (sustituyente de 2ª generación). Esto produce el grupo funcional R¹ = (alifático(C₁₋₁₀)- NH-alifático(C₁₋₄)). Después, el grupo NH-alifático(C₁₋₄) puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3ª generación). En conjunto, esto produce el grupo funcional R¹ = alifático(C₁₋₁₀) - NH-alifático(C₁₋₄) donde el grupo alifático(C₁₋₄) del grupo NH-alifático(C₁₋₄) está sustituido con Cl.

Sin embargo, en una realización preferente, los sustituyentes de 3ª generación no pueden estar sustituidos, es decir, en este caso no hay sustituyentes de 4ª generación.

- 15 En otra realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos, es decir, en este caso no hay siquiera sustituyentes de 3ª generación. Dicho de otro modo, en esta realización, en el caso de la fórmula general (I), por ejemplo, los grupos funcionales R¹ a R⁷ pueden estar sustituidos en cada caso si ello es apropiado, pero los respectivos sustituyentes no pueden estar a su vez sustituidos.

- 20 En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes que portan o que consisten en un grupo arilo o heteroarilo, respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido, o que, como miembro del anillo o como miembros del anillo junto con el o los átomos o heteroátomos de carbono que los conectan, forman un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido. En caso apropiado tanto estos grupos arilo o heteroarilo como los sistemas de anillo (hetero)aromáticos así formados se pueden condensar con un grupo cicloalifático, preferentemente un grupo cicloalifático(C₃₋₆), o un grupo heterocicloalifático, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, o con arilo o heteroarilo, por ejemplo con un grupo cicloalifático(C₃₋₆) como ciclopentilo, o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros como morfolinilo, o un arilo como fenilo, o un heteroarilo como piridilo, pudiendo los grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos, grupos arilo o heteroarilo condensados de este modo respectivamente a su vez no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos.

- 30 En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes que portan o que consisten en un grupo cicloalifático o un grupo heterocicloalifático, respectivamente, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, o que, como miembro del anillo o como miembros del anillo junto con el o los átomos o heteroátomos de carbono que los conectan, forman un anillo, por ejemplo un sistema de anillo cicloalifático o heterocicloalifático. En caso apropiado tanto estos sistemas de anillo cicloalifáticos o heterocicloalifáticos como los sistemas de anillo (hetero)cicloalifáticos así formados se pueden condensar con un arilo o heteroarilo o con un grupo cicloalifático, preferentemente un grupo cicloalifático(C₃₋₆), o un grupo heterocicloalifático, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, por ejemplo con un arilo como fenilo, o un heteroarilo como piridilo, o un grupo cicloalifático como ciclohexilo, o un grupo heterocicloalifático como morfolinilo, pudiendo los grupos arilo o heteroarilo o los grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos así condensados respectivamente a su vez no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos.

- 40 Dentro del alcance de la presente invención, el símbolo  utilizado en las fórmulas indica un enlace de un grupo correspondiente con la estructura general superior respectiva.

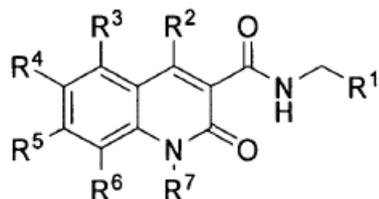
- 45 Si un grupo está presente varias veces dentro de una molécula, dicho grupo puede tener respectivamente diferentes significados para diversos sustituyentes: por ejemplo, si tanto R² como R³ representan un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros puede representar por ejemplo morfolinilo para R² y piperazinilo para R³.

- 50 En el sentido de esta invención, el concepto "sales de ácidos fisiológicamente aceptables" se refiere a sales del principio activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular si se utilizan en seres humanos y/u otros mamíferos. El clorhidrato es particularmente preferente. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son particularmente preferentes.

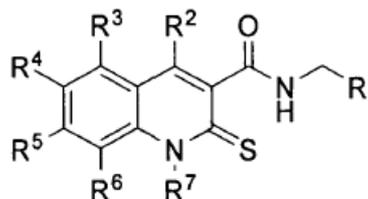
- 55 En el sentido de esta invención, el concepto "sales de bases fisiológicamente aceptables" se refiere a sales del compuesto respectivo de acuerdo con la invención (como anión, por ejemplo después de desprotonación de un

- grupo funcional adecuado) con al menos un catión o base (preferentemente con al menos un catión inorgánico) que son fisiológicamente aceptables, en particular si se utilizan en seres humanos y/u otros mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o (di)potásicas, de magnesio o de calcio, pero también sales de amonio $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, en las que $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 y R representa un grupo alifático (C_{1-4}) lineal o ramificado.

Realizaciones preferentes del compuesto según la fórmula general (I) tienen las fórmulas generales (I-I) y/o (I-II):



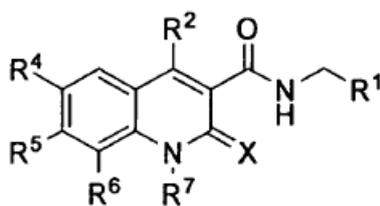
(I-I)



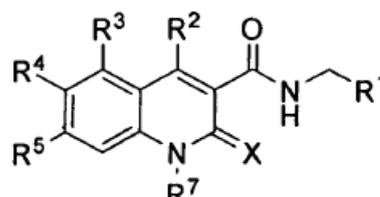
(I-II)

- 10 Resulta particularmente preferente un compuesto según la fórmula general (I-I), es decir un compuesto de fórmula general (I) donde X representa O.

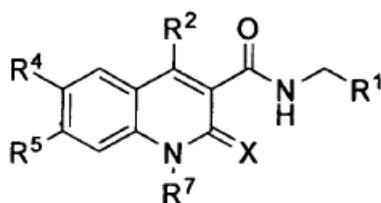
Otras realizaciones preferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) tienen las fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id):



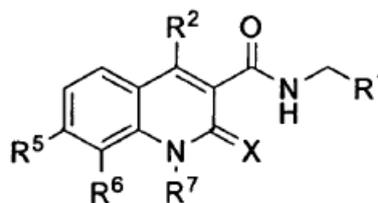
(Ia)



(Ib)



(Ic)



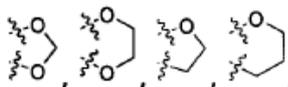
(Id)

Otra realización preferente de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), donde

- 15 R^1 representa un grupo alifático (C_{1-10}), preferentemente alifático (C_{1-8}), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))$, $\text{N}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))_2$, OH, O-alifático (C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático (C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático (C_{1-4}) y $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$; pudiendo el grupo alifático (C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático (C_{1-4}) no sustituido,
- 20 o representa un grupo cicloalifático (C_{3-10}), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))$, $\text{N}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))_2$, OH, =O , O-alifático (C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático (C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático (C_{1-4}), $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, cicloalifático (C_{3-6}) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, pudiendo el grupo alifático (C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático (C_{1-4}) no sustituido, y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))$, $\text{N}(\text{alifático}(\text{C}_{1-4}))_2$, OH, =O , O-alifático (C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático (C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático (C_{1-4}) y $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) en cada caso estar opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

- 5 o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



- 10 bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,y
- 20 pudiendo el grupo arilo o heteroarilo estar opcionalmente unido en cada caso a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y C(=O)-OH;

X representa O o S;

- 25 R² representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; preferentemente representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, un grupo alifático(C₁₋₄) y un grupo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso estar opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, alifático(C₁₋₄) no sustituido y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

- 35 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄) y NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un grupo O-alifático(C₁₋₄); un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 50 preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H;

- R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

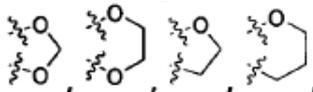
con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo

R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, un grupo cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), y C(=O)-OH, y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) en cada caso estar opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), y C(=O)-OH,

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



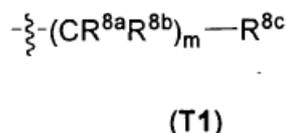
bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

y pudiendo el grupo arilo o el grupo heteroarilo en cada caso estar opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y C(=O)-OH.

5 En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo

R¹ representa la estructura parcial (T1)



donde

m representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente 0, 1, o 2,

10 R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) o C(=O)-OH, preferentemente representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NH₂, un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), de forma especialmente preferente representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), y de forma todavía más preferente representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), y

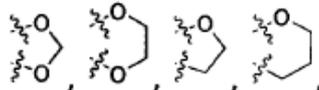
R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

20 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente cuando m ≠ 0, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, un grupo cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

25 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

30 pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

35 o representa, preferentemente cuando m = 0, un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

40 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

45 pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

5 Preferentemente,

R¹ representa la estructura parcial (T1), donde

m representa 0, 1, o 2,

10 R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), preferentemente representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₂) o alifático(C₁₋₂), y

R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

15 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

20 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

25 o representa, preferentemente cuando m = 0, un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo,

30 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

35 pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, preferiblemente no sustituido o mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃,

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

40 De forma especialmente preferente,

R¹ representa la estructura parcial (T1), donde

m representa 0, 1, o 2,

45 R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), preferentemente representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₂) o un grupo alifático(C₁₋₂), y

R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄), CF₃, y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄), en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CF₃ y un grupo O-alifático(C₁₋₄), no sustituido,

5 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CF₃ y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

10 o representa, preferentemente cuando m = 0, un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo,

15 pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃, y

20 pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo

R¹ representa la estructura parcial (T1), donde

25 m es 0, 1 o 2 y

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), preferentemente H, F, CH₃ u OCH₃;

30 R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃, y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃, y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o donde

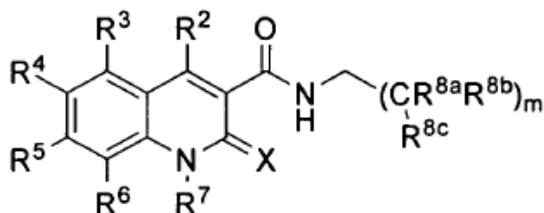
35 m es 0,

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), preferentemente H, F, CH₃ u OCH₃; y

40 R^{8c} representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo,

45 pudiendo el fenilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃.

Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) particularmente preferente tiene la siguiente fórmula general (Ie):



En particular,

- 5 R^1 representa arilo, preferentemente fenilo, o heteroarilo, preferentemente piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN y CH₃,

preferentemente representa fenilo no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN y CH₃,

o representa un grupo alifático(C₁₋₆) no sustituido.

En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo X representa O.

- 10 En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo X representa S.

En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo

- 15 R^2 representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo S-alifático(C₁₋₄), un grupo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que puede a su vez no estar sustituido o estar mono- o polisustituido.

Preferentemente,

- 20 R^2 representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; alifático(C₁₋₄), un grupo S-alifático(C₁₋₄), un grupo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄), en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y un grupo O-alifático(C₁₋₄),

- 25 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄), en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 30 y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) no sustituido y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

De forma especialmente preferente,

- 35 R^2 representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, o piperidinilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) no sustituido y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 40 y pudiendo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo o piperidinilo en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a

su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, OH, alifático(C₁₋₄) no sustituido y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

De forma incluso más preferente,

- 5 R² representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De forma todavía más preferente

R² se selecciona entre el grupo consistente en F; Cl; Br; CF₃; CN; SCF₃; OCF₃; CH₃; C₂H₅; n-propilo; isopropilo; t-butilo; ciclopropilo; O-CH₃ y O-C₂H₅.

- 10 En particular,

R² se selecciona entre el grupo consistente en F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, isopropilo; ciclopropilo; y O-CH₃.

En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), los grupos

- 15 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄) y un grupo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄); un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,
- 20

preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H.

Preferentemente,

- 25 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), un grupo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄); un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,
- 30

preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H.

- 35 De forma especialmente preferente,

- 40 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y O-alifático(C₁₋₄); cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,

preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H.

En otra realización preferente de la presente invención

- 45 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OCF₃; SCF₃; un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, OH y O-CH₃;

preferentemente con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea \neq H.

Preferentemente,

- 5 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; SCF_3 ; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; ciclopropilo; C(=O)-metilo; C(=O)-etilo; (C=O)-isopropilo; (C=O)-t-butilo; O-metilo; O-etilo; O-isopropilo; O-t-butilo; O-(CH_2)₂-O- CH_3 ; S-metilo; S-etilo;

preferentemente con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea \neq H.

En particular

- 10 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; (C=O)-metilo; (C=O)-etilo; (C=O)-isopropilo; (C=O)-t-butilo; metilo; etilo; isopropilo; t-butilo; O-metilo; O-etilo; O-isopropilo; O-t-butilo; OCF_3 ; S-metilo; S-etilo; y SCF_3 ;

preferentemente con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea \neq H.

Más particularmente,

- 15 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; CF_3 ; CN; OCF_3 y NO_2 ;

preferentemente con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea \neq H.

De forma totalmente preferente,

R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H y F, preferiblemente cada uno representa H; y

- 20 R^5 representa H; F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; CN; o NO_2 , preferiblemente representa F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; o CN.

En una realización preferente particular del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), al menos uno de los grupos R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es \neq H.

En otra realización preferente particular del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), al menos dos de los grupos R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan H, preferiblemente al menos dos de los grupos R^3 , R^4 y R^6 representan H.

- 25 En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo

R^7 representa un grupo alifático(C_{1-10}), preferentemente un grupo alifático(C_{1-8}), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un grupo NH(alifático(C_{1-4})), OH, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-O-alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH,

- 30 pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido,

- 35 o representa un grupo cicloalifático(C_{3-10}) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), un grupo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-OH, C(=O)-O-alifático(C_{1-4}), un grupo cicloalifático(C_{3-6}), y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, y

- 40 pudiendo el grupo cicloalifático(C_{3-6}) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), un grupo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH,

- 45 y pudiendo el grupo cicloalifático(C_{3-10}) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C_{1-8}), preferentemente un grupo alifático(C_{1-4}), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo

consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), un grupo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

- 5 En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el grupo
- R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), COOH, CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),
- 10 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,
- o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,
- 15 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y
- pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, -O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),
- 20 y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),
- 25 con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

Preferentemente

- R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),
- 30 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,
- o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),
- 35 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y
- pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),
- 40 con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

- 45 De forma especialmente preferente

R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₈) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), COOH, CF₃, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄) y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 5 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

- 10 estando el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄).

con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

De forma incluso más preferente

- 15 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente alifático(C₁₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 20 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

- 25 estando el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros unido en cada caso a través de un grupo alifático(C₁₋₈) no sustituido, preferentemente alifático(C₁₋₄) no sustituido.

con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

De forma todavía más preferente,

- 30 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, OH, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 35 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con OH o con O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 40 y estando el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros unido en cada caso a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 45 con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

En particular,

5 R^7 representa un grupo alifático(C₁₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, OH, O-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), preferentemente no sustituido o mono o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃ y alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

10 o representa un grupo(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

con la condición de que, si R^7 representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

De forma totalmente preferente,

15 R^7 representa un residuo alifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, OH, un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), COOH y O-alifático(C₁₋₄), preferentemente al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), COOH y O-alifático(C₁₋₄),

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

20 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

con la condición de que, si R^7 representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

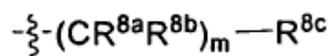
25 En particular de forma totalmente preferente,

30 R^7 se selecciona entre el grupo consistente en CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, CH(CH₃)₂, C₂H₄-CH(CH₃)₂, C₃H₆-CH(CH₃)₂, CH₂OH, C₂H₄OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃, C₃H₆-OCH₃, CH₂O-C₂H₅, C₂H₄-O-C₂H₅, CH₂-CH(CH₃)(OCH₃), CH₂-CH(C₂H₅)(OCH₃), CH(CH₃)(CH₂-OCH₃), CH(C₂H₅)(CH₂-OCH₃), C₂H₄-O-C₂H₄-O-CH₃, CH₂-O-C₂H₄-O-CH₃, C₂H₄-O-C₂H₄-OH, CH₂-O-C₂H₄-OH, CH₂-C(=O)O-CH₃, C₂H₄-C(=O)OCH₃, C₂H₄-C(=O)OH, CH₂-C(=O)OH,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros no sustituido, preferentemente tetrahidropiraniolo o piperidinilo.

También es particularmente preferente un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), donde

R^1 representa la estructura parcial (T1),



(T1)

35

donde

m es 0, 1 o 2, y

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄); preferentemente H, F, CH₃ u OCH₃;

40 R^{8c} representa un grupo alifático no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o donde

5 m es 0,

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄); preferentemente H, F, CH₃ u OCH₃; y

10 R^{8c} representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo,

podiendo el fenilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃,

15 X representa O o S, preferentemente O;

R² se selecciona entre el grupo consistente en F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, isopropilo; ciclopropilo; y O-CH₃;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; CF₃; CN; OCF₃ y NO₂; preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H,

20 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros no sustituido,

25 con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

También es particularmente preferente un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en el que

30 R¹ representa arilo, preferentemente fenilo, o heteroarilo, preferentemente piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃,

preferentemente representa fenilo no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃;

X es O;

35 R² se selecciona entre el grupo consistente en F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, isopropilo, ciclopropilo, y O-CH₃; preferentemente se selecciona entre el grupo consistente en CH₃, C₂H₅, OCH₃ y CF₃;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃ y NO₂;

preferentemente con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H, de forma especialmente preferente que R⁵ sea ≠ H;

40 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₆) saturado, no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-CH₃, O-C₂H₅, OCF₃, OC₂H₄-O-CH₃, COOH, C(=O)OCH₃, SCF₃ y CF₃,

45 preferentemente representa un grupo alifático(C₁₋₆) saturado, no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, O-CH₃, O-C₂H₅, OCF₃, OC₂H₄-O-CH₃, COOH y C(=O)OCH₃.

En especial son particularmente preferentes los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) seleccionados entre el grupo consistente en:

- 1 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 2 amida de ácido 1-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 5 3 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 4 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 5 amida de ácido 1-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 6 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 7 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 10 8 amida de ácido 1-etil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 9 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 10 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 11 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-propil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 12 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 15 13 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 14 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(3-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 15 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 20 16 amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 17 amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 18 amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 19 amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 20 amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 25 21 amida de ácido 7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 22 amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 23 amida de ácido 7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 24 amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 25 amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 30 26 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acetato de metilo;
 - 27 3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propanoato de metilo;
 - 28 ácido 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acético;
 - 29 ácido 3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propiónico;
 - 30 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[1-(metoximetil)propil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 35 31 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 32 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxibutil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 33 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometiloxi)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 40 34 amida de ácido 7-fluor-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 35 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxi-1-metiletil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 36 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 37 amida de ácido 7-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 45 38 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 39 amida de ácido 1-(2-etoxietil)-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 40 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-isopropil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 41 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-pentil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 42 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 50 43 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
 - 44 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico; y
 - 45 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 55 respectivamente en forma de compuestos libres; racemato; enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables; o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

60 Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes, y también las respectivas sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente seguros y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en composiciones farmacéuticas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), si es apropiado en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o respectivamente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, y también opcionalmente al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable y/u opcionalmente al menos otro principio activo.

Además, la 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida y también las respectivas sales y solvatos correspondientes son toxicológicamente seguros y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en composiciones farmacéuticas.

Así, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, en caso apropiado en forma de una sal fisiológicamente aceptable, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente de la misma, y también opcionalmente al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable y/u opcionalmente al menos otro principio activo.

Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas en particular para la modulación de los canales de K^+ KCNQ2/3, preferentemente para la inhibición de los canales de K^+ KCNQ2/3 y/o para la estimulación de los canales de K^+ KCNQ2/3, es decir, ejercen un efecto agonista o antagonista.

Igualmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son preferentemente adecuadas para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para ser administrada a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y bebés.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar en forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o gránulos, en caso apropiado comprimida en pastillas, cargada en cápsulas o suspendida en un líquido, y ser administrada como tal.

Además de al menos un compuesto sustituido de fórmula general (I), en caso apropiado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de su racemato o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o en caso apropiado en forma de una sal correspondiente, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener convencionalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente aceptables, que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el grupo consistente en excipientes, materiales de carga, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y aglutinantes.

La selección de los adyuvantes fisiológicamente aceptables y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración de la composición farmacéutica, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo en infecciones de la piel las membranas mucosas y los ojos. Las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, pellas, gotas, jugos y jarabes son adecuadas preferentemente para la administración vía oral; las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y también espráis son adecuados preferentemente para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención utilizados en la composición farmacéutica de la invención en un depósito, en una forma disuelta o en un apósito, y en caso apropiado junto con otros agentes que favorecen la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Las formas de preparación a administrar vía oral o percutánea también pueden liberar el compuesto sustituido respectivo de acuerdo con la invención de forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (Editor), Edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y forma parte de esta exposición. La cantidad de los respectivos compuestos sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) arriba mostrada a administrar al paciente es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,001 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg, de forma especialmente preferente se administran entre 0,05 y 50 mg de al menos un compuesto según la invención por kg de peso corporal del paciente.

- 5 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferentemente adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades y/o afecciones seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- De forma particularmente preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para el tratamiento del dolor, más particularmente de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor muscular, y de forma especialmente particular para el tratamiento del dolor neuropático.
- 10 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también es preferentemente adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis de la epilepsia.
- Por consiguiente, la presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la modulación de los canales de K^+ KCNQ2/3, preferentemente para su uso en la inhibición y/o estimulación de los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 15 Por consiguiente, la presente invención se refiere además a al menos un compuesto según la fórmula general (I) y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 20 La presente invención se refiere además a 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la modulación de los canales de K^+ KCNQ2/3, preferentemente para su uso en la inhibición y/o estimulación de los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 25 Por consiguiente, la presente invención se refiere además a 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 30 Aquí se da preferencia a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- 35 Aquí también se da preferencia a 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamidas y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- 40 Aquí se da una preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, de forma especialmente particular dolor neuropático.
- 45 También se da una preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.
- Por consiguiente, la presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la modulación de los canales de K^+ KCNQ2/3, preferentemente para la inhibición y/o estimulación de los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 50 Así, la presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y en caso apropiado uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.
- Aquí se da preferencia a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades

seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.

5 Aquí se da una preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, de forma especialmente particular dolor neuropático.

10 También se da una preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.

15 La eficacia contra el dolor se puede demostrar, por ejemplo, en el modelo de *Bennett* o de *Chung* (Bennett, G. J. y Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain* 1988, 33(1), 87-107; Kim, S. H. y Chung, J. M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, *Pain* 1992, 50(3), 355-363), mediante experimentos *tail flick* (por ejemplo, de acuerdo con D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)) o mediante el test de formalina (por ejemplo, de acuerdo con D. Dubuisson y col., *Pain* 1977, 4, 161-174). La eficacia contra la epilepsia se puede demostrar, por ejemplo, en el modelo de ratón *DBA/2* (De Sarro y col., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2001, 363, 330-336).

20 Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor EC_{50} no superior a 10.000 nM o no superior a 8.000 nM, de forma más preferente no superior a 7.000 nM o no superior a 6.000 nM, de forma todavía más preferente no superior a 5.000 nM o no superior a 3.000 nM, de forma incluso más preferente no superior a 2.000 nM o no superior a 1.000 nM, de forma todavía más preferente no superior a 800 nM o no superior a 700 nM, de forma incluso más preferente no superior a 600 nM o no superior a 500 nM, de forma todavía más preferente no superior a 400 nM o no superior a 300 nM, de forma totalmente preferente no superior a 200 nM o no superior a 150 nM, y en especial no superior a 120 nM o no superior a 100 nM. Los especialistas conocen métodos para determinar el valor EC_{50} . Preferentemente, la determinación del valor EC_{50} tiene lugar por fluorimetría, de forma especialmente preferente tal como se describe más abajo en la sección "Experimentos farmacológicos".

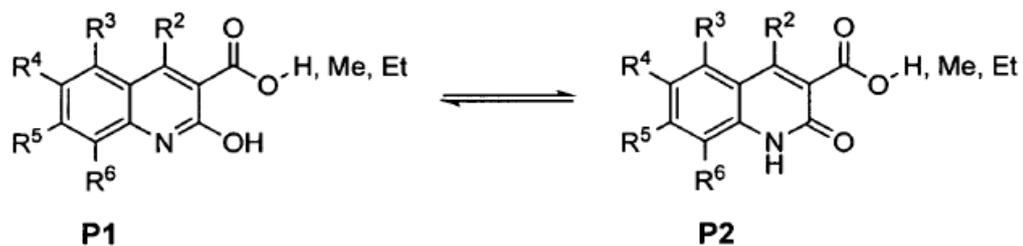
30 La invención también proporciona procesos para la preparación de los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención.

Las sustancias químicas y los reactivos utilizados en las reacciones y esquemas abajo descritos se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

35 Las reacciones descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión o el orden de la adición de los componentes. En caso apropiado, los especialistas pueden determinar mediante la realización de sencillos ensayos preliminares el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes. Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos empleando las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Procesos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía de preparación. Todos los pasos de procedimiento abajo descritos, así como la respectiva purificación y/o aislamiento de productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo parcial o completamente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

45 Si los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) arriba mostrada se obtienen después de su preparación en forma de mezcla de sus estereoisómeros, preferentemente en forma de sus racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía de líquidos bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. Estos procedimientos permiten separar entre sí enantiómeros individuales, por ejemplo sales diastereoisoméricas formadas mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Esquema de reacción general I (síntesis de los precursores P1 y la forma tautómera P2):



5 En la literatura especializada actual se conocen múltiples síntesis y vías de síntesis para obtener los compuestos de la fórmula general **P1** o su forma tautómera **P2** respectivamente con un modelo de sustitución muy amplio para los grupos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 . Los especialistas en la técnica puede producir, de acuerdo con éstos métodos o mediante combinaciones de estos métodos, productos intermedios previamente desconocidos de la fórmula general **P1** o su forma tautómera **P2** respectivamente con modelos de sustitución similares para los grupos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , tal como se resume más abajo y cuyas síntesis no se han descrito con mayor detalle.

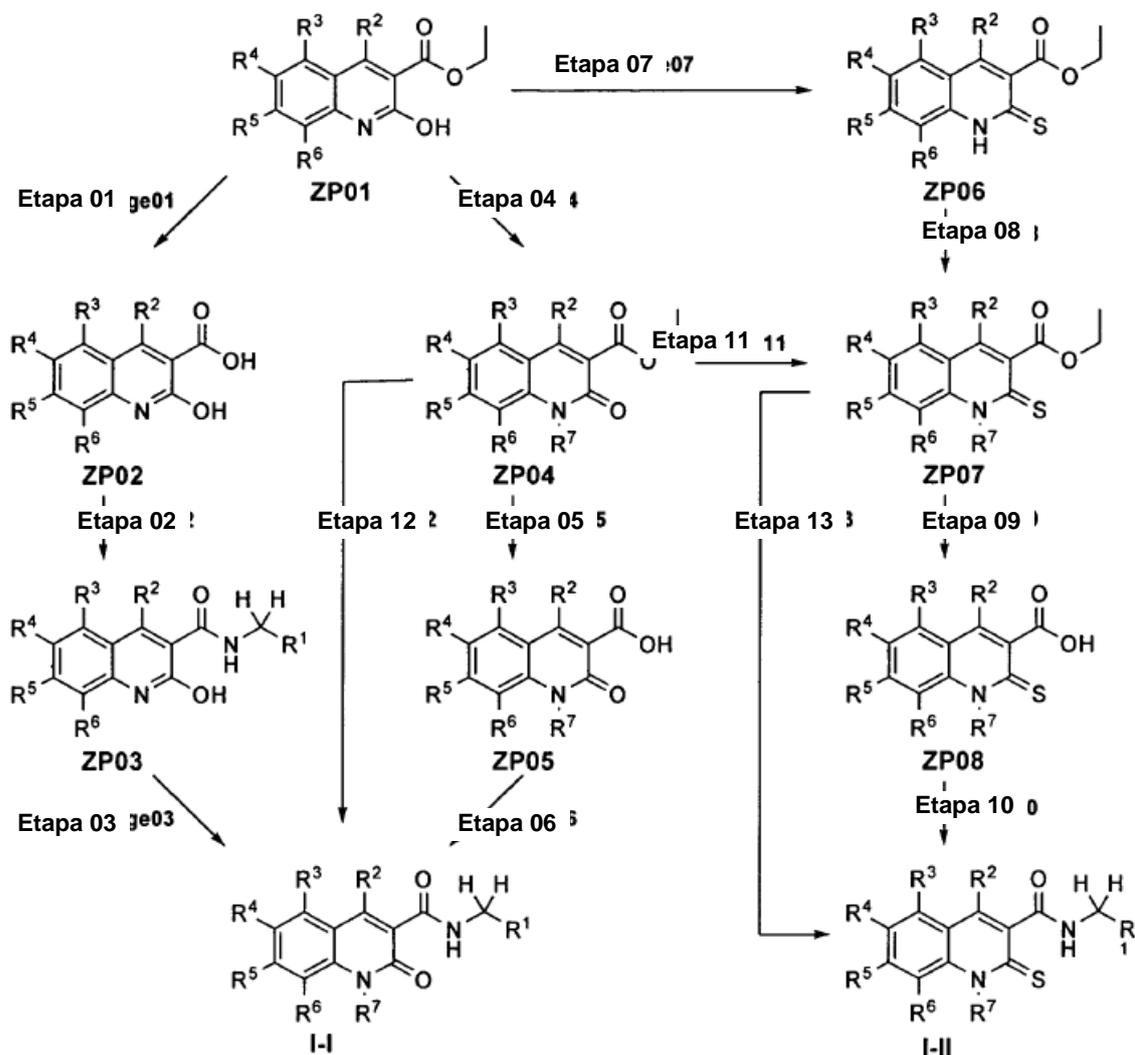
10

15

20

25

Esquema de reacción general II:



En la **etapa 01**, la **etapa 05** y la **etapa 09**, los ésteres de fórmulas generales **ZP01**, **ZP04** y **ZP07**, respectivamente, se pueden transformar en los ácidos de fórmulas generales **ZP02**, **ZP05** y **ZP08**, respectivamente, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo empleando una base, por ejemplo hidróxido de litio.

En la **etapa 03**, la **etapa 04** y la **etapa 08**, las quinolononas de fórmulas generales **ZP03** y **ZP01** y las tioquinolononas de fórmula general **ZP06**, respectivamente, se pueden transformar en las quinolononas de fórmulas generales **(I-I)** y **ZP04** y las tioquinolononas de fórmula general **ZP07**, respectivamente, con compuestos de fórmula general R^7-X^1 , donde X^1 representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo, yodo, metano-sulfonato o p-toluen-sulfonato, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo con la adición de una base, por ejemplo carbonato de potasio o hidruro de sodio.

En la **etapa 02**, la **etapa 06** y la **etapa 10**, los ácidos de fórmulas generales **ZP02**, **ZP05** y **ZP08** respectivamente se pueden transformar en las amidas de fórmulas generales **ZP03**, **(I-I)** y **(I-II)**, respectivamente, con aminas de fórmula general $R^1-CH_2-NH_2$ de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo utilizando un reactivo de acomplamiento adecuado, por ejemplo HATU.

En la **etapa 07** y la **etapa 11**, las quinolononas de fórmulas generales **ZP01** y **ZP04**, respectivamente, se pueden transformar en las tioquinolononas de fórmulas generales **ZP06** y **ZP07**, respectivamente, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo utilizando un agente de tiación, por ejemplo reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo.

En la **etapa 12** y la **etapa 13**, los ésteres de fórmulas generales **ZP04** o **ZP07**, respectivamente se pueden convertir para obtener las amidas de fórmulas generales **(I-I)** o **(I-II)**, respectivamente con aminas de fórmula general $R^1-CH_2-NH_2$ de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo con adición de trimetilaluminio.

Los compuestos así obtenidos de fórmulas generales (I-I) y (I-II) se pueden transformar adicionalmente para introducir y/o sustituir uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ mediante simples reacciones de derivación conocidas por los especialistas, por ejemplo reacciones de esterificación, formación de ésteres, formación de amidas, eterificación, desdoblamiento de éteres, sustitución o acoplamiento cruzado.

- 5 La invención se describe a continuación con ayuda de una serie de ejemplos. La descripción se da únicamente a modo de ejemplo.

Ejemplos

- 10 La indicación "equivalentes" ("eq.") significa equivalentes molares, "TA" significa temperatura ambiente (23 ± 7°C), "M" es una indicación de la concentración en mol/l, "ac. significa acuoso, "sat." significa saturado, "sol." significa solución, "conc." significa concentrado.

Otras abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	d	días
	salmuera	disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (sol. NaCl)
15	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	dba	dibencilidenoacetona
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25	m/z	relación masa/carga
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
30	MW	microondas
	NEt ₃	trietilamina
	RTG	retigabina
	SR	solución de reacción
	THF	tetrahidrofurano
35	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
	v/v	volumen por volumen
	p/v	peso por volumen
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno

Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron.

- 40 Todas las temperaturas están sin corregir.

- 45 Todas las sustancias de partida no descritas explícitamente estaban disponibles comercialmente (los detalles de proveedores tales como, por ejemplo, Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se pueden encontrar en la Base de Datos de Sustancias Químicas Disponibles Symyx® de MDL, San Ramon, US, o la Base de Datos SciFinder® de ACS, Washington DC, US, respectivamente, por ejemplo) o su síntesis ya ha sido descrita con precisión en la literatura especializada (por ejemplo, se pueden encontrar instrucciones de experimentación en la Base de Datos Reaxys® de Elsevier, Amsterdam, NL, o la Base de Datos SciFinder® de ACS, Washington DC, US, respectivamente, por ejemplo), o se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas.

- 50 La fase estacionaria utilizada para la cromatografía en columna era gel de sílice 60 (0,0-0 - 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de los disolventes o eluyentes para las pruebas cromatográficas están especificadas en v/v.

- 55 Todos los productos intermedios y ejemplos de compuestos se caracterizaron analíticamente por espectroscopía ¹H-RMN. Además se llevaron a cabo análisis por espectrometría de masas (MS, m/z [M+H]⁺) de todos los ejemplos de compuestos y productos intermedios seleccionados.

Síntesis de ejemplos de compuestos

Síntesis del ejemplo 1: amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis de 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo

- 5 Una solución de 40,6 g (0,2 mol) de 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)etanona y 41,6 (0,3 mol) de NEt_3 en DCM (130 ml) se enfrió en un baño de hielo/agua. Después se añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una solución de 38,0 ml (0,3 mmol) de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo en DCM (65 ml) mientras la temperatura no superaba los 15°C , seguido de 2 horas de agitación a TA. A continuación, la SR se extinguió mediante adición de una disolución acuosa de NaHCO_3 1M (400 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró en vacío. El residuo
- 10 obtenido se disolvió en EtOH (350 ml) y se añadieron 82 ml (0,2 mol, 21% p/v en EtOH) de etilato de sodio, seguido de 72 horas de agitación a TA. Después, la SR se acidificó con HOAc acuso 5M y se concentró en vacío. El residuo obtenido se suspendió en agua (250 ml) y EtOAc (250 ml) y el precipitado resultante se filtró. Después de secado a 40°C en vacío, se obtuvieron 42,8 g (0,14 mol, 72%) de 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15 b) Síntesis de ácido 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- Una solución acuosa de LiOH 2M (125 ml) se añadió a una solución de 15,0 g (50,1 mmol) de 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo en una mezcla MeOH/THF (175 ml cada uno) y a continuación la SR se calentó a 60°C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró en vacío. El residuo se recogió con agua y se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2M, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 12,0 g (44,2 mmol, 88%) de ácido 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.
- 20

c) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1 H-quinolin-3-carboxílico

- 25 A una solución de 1,82 g (6,7 mmol) de ácido 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico en THF (50 ml) se añadieron 926 mg (7,4 mmol) de 3-fluorobencilamina, 2,55 g (6,7 mol) de HATU y 2,7 ml (19,5 mmol) de NEt_3 . La SR se agitó a 50°C durante 16 horas y después se diluyó con EtOAc (50 ml) a TA. El precipitado resultante se filtró y se secó en vacío para obtener 2,10 g (5,6 mmol, 83%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1 H-quinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

d) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 30 Una solución de 500 mg (1,3 mmol) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico en DMSO (16 ml) se trató con 200 mg (1,5 mmol) K_2CO_3 y a continuación se agitó a TA durante 1 hora. Luego se añadieron 90 μl (1,5 mmol) de yodometano y la SR se calentó a 50°C durante 16 horas. Después de enfriar a TA, la SR se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró en vacío. Después de la cristalización del residuo a partir de EtOAc,
- 35 se obtuvieron 327 mg (0,8 mmol, 63%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 1**). MS: m/z 393,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 2: amida de ácido 1-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis de 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo

- 40 Una solución de 1,0 g (3,3 mmol) de 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato (para la síntesis, véase el ejemplo 1, sección a)) en DMSO (9 ml) se trató con 461 mg (3,3 mmol) de K_2CO_3 y 360 ml (3,3 mmol) de 1-bromobutano a TA y a continuación se calentó a 50°C durante 90 minutos. Después de enfriar a TA, la SR se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. Después de una CC (EtOAc/hexano 1:8) del residuo, se obtuvieron 480 mg (1,4 mmol, 40%) de 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo.
- 45

b) Síntesis de ácido 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 50 Una solución de 160 mg (4,0 mmol) de NaOH en agua (10 ml) se añadió a una solución de 355 mg (1,0 mmol) de 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo en EtOH (10 ml) a TA. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas y a continuación la mayor parte del EtOH se eliminó en vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) seguido de acidificación con ácido clorhídrico 1M. Esta mezcla se extrajo después con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se

concentraron en vacío. Como residuo resultante se obtuvieron 250 mg (0,8 mmol, 76%) de ácido 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

c) Síntesis de amida de ácido 1-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 5 A una solución de 250 mg (0,8 mmol) de ácido 1-butil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolina-3-carboxílico en DMF (3 ml) se añadieron, a TA, 349 mg (0,9 mmol) de HATU, 550 ml (3,1 mmol) de DIPEA y 90 ml (0,8 mmol) de 3-fluorobencilamina, y la agitación continuó durante 3 horas. Después, la SR se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Después de una CC (EtOAc/hexano 1:4) del residuo, se obtuvieron 180 mg (0,4 mmol, 54%) de amida de ácido 1-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 2**). MS: m/z 435,2 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 3: amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis de 1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo

- 15 La conversión de 4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo (para la síntesis, véase el ejemplo 1 sección a)) y yodometano en 1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo se llevó a cabo de acuerdo con el ejemplo descrito en el ejemplo 2, sección a).

b) Síntesis de 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo

- 20 Una solución de 460 mg (1,5 mmol) de 1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo en tolueno (10 ml) se trató con 2,4 g (5,9 mmol) de reactivo de Lawesson a TA, seguido de calentamiento a 120°C durante 16 horas. Después de enfriar a TA, la SR se extinguió con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (30 ml). Luego se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Una CC (EtOAc/hexano 1:4) del residuo dio como resultado 400 mg (1,2 mmol, 82%) de 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo.

- 25 c) Síntesis de ácido 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 30 Una solución de 270 mg (0,8 mmol) de 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxilato de etilo en AcOH (10 ml) se trató con un ácido bromhídrico acuoso al 40% p/v (15 ml) a TA, seguido de calentamiento a 80°C durante 4 horas. Luego se añadió más ácido bromhídrico acuoso al 40% p/v (15 ml) y el calentamiento continuó a 80°C durante 16 horas. A continuación, la mayor parte del HOAc se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Como residuo resultante se obtuvieron 210 mg (0,7 mmol, 85%) de ácido 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

d) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 35 La reacción de 220 mg (0,73 mmol) de ácido 1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico con 3-fluorobencilamina de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 2, sección a), proporcionó 125 mg (0,3 mmol, 42%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 3**). MS: m/z 409,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 20: amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico

- 40 A una solución de 247 mg (0,61 mmol) de amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 16**) en DMF (3 ml) se añadieron 20 µl (0,22 mmol) de TMEDA, 43 mg (0,37 mmol) de cianuro de zinc, 1 mg (0,003 mmol) de Pd₂dba₃ y 7 mg (0,019 mmol) de Xantphos. La solución de reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, y después se calentó en MW a 160°C durante 4 minutos. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron en vacío. Después de una CC (EtOAc/hexano 1:2) del residuo se obtuvieron 91 mg (0,26 mmol, 43%) de amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 20**). MS: m/z 350,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 28: ácido 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acético

- 50 A una solución de 350 mg (0,78 mmol) de 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acetato de metilo (**ejemplo 26**) en THF (6 ml) se añadieron metanol (3 ml) y 1 ml (7,78 mmol) de una

disolución acuosa de LiOH 7,78 M a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. Después se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con DCM (10 ml). La parte acuosa se acidificó con HCl 2 N y después se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Después de la cristalización del residuo a partir de una mezcla disolvente acetona-pentano, se obtuvieron 155 mg (0,35 mmol, 46%) de ácido 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoi]l]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acético (**ejemplo 28**). MS: m/z 437,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 38: amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

A una solución de 800 mg (1,83 mmol) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 4**) en DCM (30 ml) se añadieron 0,26 ml (2,7 mmol) de tribromoborano a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se extinguió con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), salmuera (20 ml) y agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. Después de una CC (EtOAc/hexano 1:4) del residuo, se obtuvieron 750 mg (1,77 mmol, 97%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 38**). MS: m/z 423,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo 44: amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(trifluorometil)fenil)etanona

A una solución de 500 mg (2,46 mmol) de 1-(2-amino-4-(trifluorometil)fenil)etanona en metanol (18 ml) se añadieron 250 µl (2,70 mmol) de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona a TA, seguido de la adición de 90 mg (0,73 mmol) de decaborano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío. Después de una CC (EtOAc/hexano 1:24) del residuo, se obtuvieron 240 mg (0,83 mmol, 34%) de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(trifluorometil)fenil)etanona.

b) Síntesis de 3-((2-acetil-5-(trifluorometil)fenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución agitada de 400 mg (1,39 mmol) de 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(trifluorometil)fenil)etanona en benceno (5 ml) se añadieron 360 µl (2,78 mmol) de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío para obtener 550 mg (1,37 mmol, 98%) de 3-((2-acetil-5-(trifluorometil)fenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-oxopropanoato de etilo, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

c) Síntesis de 4-metil-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 550 mg (1,37 mmol) de 3-((2-acetil-5-(trifluorometil)fenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-oxopropanoato de etilo en etanol (5 ml) se añadieron 60 mg (1,51 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) NaH a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Después, la mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 2N a pH ~ 3. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron para obtener el producto crudo, que se lavó de nuevo con Na₂CO₃ saturado para obtener 330 mg (0,86 mmol, 62%) de 4-metil-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

d) Síntesis de ácido 4-metil-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico

A una solución de 330 mg (0,86 mmol) de 4-metil-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadieron 140 mg (3,45 mmol) de NaOH a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Después, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con HCl 2N a pH ~ 3. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en vacío para obtener 280 mg (0,79 mmol, 91%) de ácido 4-metil-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

e) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico

- 5 A una solución agitada de 280 mg (0,79 mmol) de ácido 4-metil-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico en DCM (5 ml) se añadieron 360 mg (0,95 mmol) de HATU y 54 μ l (3,15 mmol) de DIPEA a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C y después se añadieron 90 μ l (0,79 mmol) de 3-fluoro bencilamina. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron en vacío. Después de una CC (acetona/hexano 1:3) del residuo, se obtuvieron 210 mg (0,45 mmol, 57%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico (**ejemplo 44**). MS: m/z 463,2 [M+H]⁺.

Síntesis de otros ejemplos

- 10 La síntesis de otros ejemplos se llevó a cabo de acuerdo con los métodos ya descritos. La Tabla 1 muestra el método utilizado para producir cada compuesto. Para los especialistas en la técnica es evidente qué eductos y reactivos se han utilizado en cada caso.

Tabla 1

Ej.	Nombre químico	Prep. análoga al ejemplo	MS m/z [M+H] ⁺
4	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	437,1
5	amida de ácido 1-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	407,1
6	amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	393,1
7	amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	437,1
8	amida de ácido 1-etil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	407,1
9	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	1	325,1
10	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	1	369,2
11	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-propil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	421,1
12	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	449,2
13	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	463,2
14	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(3-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	451,2
15	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	481,2
16	amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	403,0
17	amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	403,0
18	amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	447,1
19	amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	447,1
21	7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	20	350,1
22	amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	20	394,1
23	amida de ácido 7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	20	394,1
24	amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	427,2
25	amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	1	383,2
26	2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acetato de metilo	1	451,1
27	3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propanoato de metilo	1	465,1

Ej.	Nombre químico	Prep. análoga al ejemplo	MS m/z [M+H] ⁺
29	ácido 3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propiónico	28	451,1
30	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[1-(metoximetil)propil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	465,2
31	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	481,2
32	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxibutil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	465,2
33	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometiloxi)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	409,1
34	amida de ácido 7-fluor-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	343,1
35	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxi-1-metiletil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	451,2
36	amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	3	409,1
37	amida de ácido 7-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico	2	359,1
39	amida de ácido 1-(2-etoxietil)-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	451,2
40	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-isopropil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	421,1
41	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-pentil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	449,2
42	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	379,1
43	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	451,2
45	amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico	2	409,1

Experimentos farmacológicos

Método I. Ensayo de fluorescencia utilizando un colorante sensible a la tensión (fluorimetría)

5 Se cultivan células CHO-K1 humanas que expresan los canales de KCNQ2/3 de forma adherente a 37°C, 5% CO₂ y una humedad del aire del 95%, en frascos de cultivo celular (por ejemplo matraces TC de 80 cm², Nunc) con glucosa con alto contenido de DMEM (Sigma Aldrich, D7777) incluyendo un 10% de FCS (PAN Biotech, por ejemplo 3302-P270521) o alternativamente MEM Alpha Medium (1x, líquido, Invitrogen, #22571), 10% Suero Fetal Bovino (Fetal Calf Serum - FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y los antibióticos de selección necesarios.

10 Antes de la siembra para las mediciones, las células se lavan con un tampón 1 x DPBS sin Ca²⁺/Mg²⁺ (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprenden del fondo del recipiente de cultivo utilizando Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) (incubación con Accutase durante 15 minutos a 37°C). La cantidad de células se determina utilizando un contador celular CASY™ (TCC, Schärfe System). Dependiendo de la densidad óptima para cada línea celular individual, en unas placas de ensayo de 96 pocillos Corning™ CellBIND™ (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates - microplacas planas de poliestireno negro y fondo claro, #3340) se siembran 20.000 - 30.000
15 células/pocillo/100 µl. Las células recién sembradas se dejan reposar durante una hora a temperatura ambiente, seguido de 24 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂ y una humedad del aire del 95%.

20 El colorante fluorescente sensible a la tensión del Membrane Potential Assay Kit (kit de ensayo de potencial de membrana) (Red™ Bulk format part R8123 para FLIPR, MDS Analytical Technologies™) se prepara disolviendo el contenido de un recipiente *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* en 200 ml de tampón extracelular (tampón ES, NaCl 120 mM, KCl 1 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM; pH 7,4). Después de retirar el medio nutriente, las células se lavan una vez con 200 µl de tampón ES y luego se cargan durante 45 minutos a temperatura ambiente en 100 µl de solución de colorante en oscuridad.

25 Las mediciones de fluorescencia se llevan a cabo con un instrumento BMG Labtech FLUOstar™, BGM Labtech NOVOstar™ o BMG Labtech POLARstar™ (525 nm excitación, 560 nm emisión, modo Bottom Read). Después de la incubación con el colorante, 50 µl de las sustancias de ensayo en las concentraciones deseadas, o 50 µl del tampón ES para control, se disponen en las cavidades de la placa de ensayo y se incuban durante 30 minutos a temperatura

ambiente bajo exclusión de luz. A continuación se mide la intensidad de fluorescencia del colorante durante 5 minutos y se determina así el valor de fluorescencia F_1 de cada pocillo en un momento específico e invariable. A continuación se añaden a cada pocillo 15 μ l de una disolución de KCl (concentración final de iones potasio 92 mM). Acto seguido se mide la variación de la intensidad de fluorescencia hasta obtener todos los valores relevantes (en particular durante 5-30 minutos). En un momento dado después de la aplicación de KCl se determina un valor de fluorescencia F_2 , en este caso en el momento del pico de fluorescencia.

Para el cálculo, la intensidad de fluorescencia F_2 se corrige en relación con la intensidad de fluorescencia F_1 , y la actividad ($\Delta F/F$) del compuesto de objetivo sobre el canal de potasio se determina de la siguiente manera:

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

10 Para determinar si una sustancia tiene actividad agonista, $\frac{\Delta F}{F}$ se puede poner en relación con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de pocillos

de control. $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ se determina añadiendo al pocillo únicamente la solución tampón en lugar de la sustancia a ensayar, determinando el valor F_{1K} de la intensidad de fluorescencia, añadiendo los iones de potasio tal como se describe más arriba y midiendo un valor F_{2K} de la intensidad de fluorescencia. Después se calculan F_{2K} y F_{1K} de la siguiente manera:

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

15 Una sustancia tiene una actividad agonista sobre el canal de potasio cuando $\frac{\Delta F}{F}$ es mayor que $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$:

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$, también es posible deducir que un compuesto de

20 objetivo tiene actividad agonista si $\frac{\Delta F}{F}$ aumenta en función de la dosis. Los cálculos de EC_{50} e IC_{50} se realizan con ayuda del software 'Prims v4.0' (GraphPad Software™).

Método II. Ensayo *tail flick* de baja intensidad (rata)

25 En el ensayo *tail flick* de baja intensidad, la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos de acuerdo con la invención en relación con un estímulo térmico nocivo agudo se lleva a cabo midiendo el reflejo de retirada de la cola de la rata (*tail flick*) en respuesta a un rayo de calor radiante (medidor de analgesia; modelo 2011 de la compañía Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania) de acuerdo con el método descrito por D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Con este fin, las ratas se dispusieron en una jaula de plexiglás y se enfocó un rayo de calor radiante de baja intensidad (48°C) sobre la superficie dorsal de la base de la cola. La intensidad del estímulo se ajustó para que resultara una latencia de retirada de control media previa al fármaco de

30 aproximadamente 7 segundos, permitiendo así también una modulación supraespinal del reflejo nociceptivo agudo mediado a nivel espinal. Se aplicó un tiempo de corte de 30 segundos para evitar daños en el tejido. En este contexto se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con pesos de 200-250 g. En cada grupo se utilizaron 10 ratas. Antes de la administración de un compuesto de acuerdo con la invención, los animales se sometieron a un ensayo previo dos veces en el curso de cinco minutos y el valor medio de estas mediciones se calculó como valor medio previo al ensayo. El efecto antinociceptivo se determinó a los 20, 40 y 60

35 minutos después de la administración del compuesto vía peroral. El efecto antinociceptivo se calculó en base al aumento en la latencia de retirada de la cola de acuerdo con la siguiente fórmula y se expresó como el porcentaje del efecto máximo posible (MPE [%]):

$$\text{MPE} = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] * 100$$

5 En esta fórmula, T_0 es el tiempo de latencia de control antes de la administración del compuesto y T_1 es el tiempo de latencia después de dicha administración, T_2 es el tiempo de corte y MPE es el efecto máximo posible. El empleo de análisis de variantes (medidas ANOVA repetidas) permitió el análisis de diferencias estadísticamente significativas entre los compuestos de acuerdo con la invención y el grupo de vehículo. El nivel de significación se ajustó a $p \leq 0,05$. Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto particular de acuerdo con la invención se administró en dosis crecientes 3-5 logarímicamente, incluyendo una dosis umbral y una dosis efectiva máxima, y los valores ED_{50} se determinaron con ayuda de un análisis de regresión. El cálculo de los valores ED_{50} se llevó a cabo en el momento de máxima eficacia (normalmente 20 minutos después de la administración de los compuestos).

10 Datos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinaron tal como se describe más arriba (Experimentos farmacológicos, métodos I y II, respectivamente).

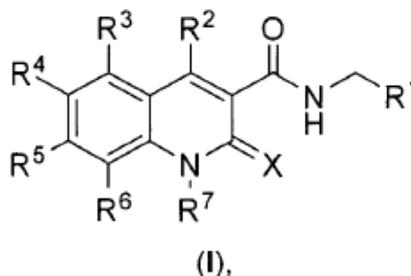
Los datos farmacológicos correspondientes se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	Fluorimetría % de eficacia (RTG = 100%)	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	Tail flick de baja intensidad, rata, peroral, ED ₅₀ o MPE (dosis) [mg/kg]
1	177	245	2,3
2	90	235	
3	101	124	24 (10,00)
4	195	850	2,8
5	173	381	
6	169	189	0,6
7	146	598	47 (3,16)
8	175	401	
9	63	5687	
10	22		
11	167	406	
12	33		
13	3		
14	61	992	
15	78	2017	
20	143	1273	
21	136	837	
22	102	3137	
23	105	3891	
24	231	167	
25	258	68	
26	108	1006	
27	22		
28	16		
29	6		
30	133	193	
31	46	80	
32	26		
33	138	386	
34	105	3144	
35	118	114	
36	99	126	
37	139	729	
38	160	1827	
39	43		
40	145	75	
41	18		
42	103	4992	
43	100	1682	
44	36		
45	190	215	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto sustituido de fórmula general (I),



donde

5 X representa O o S,

10 R^1 representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático (C₁₋₈), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

15 R^2 representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; C(=O)H; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

20 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; SCF₃; S(=O)₂-OH; NO₂; OCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), N(alifático(C₁₋₄))-C(=O)-alifático(C₁₋₄), o un grupo N(alifático(C₁₋₄))-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

30 R^7 representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^7 representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

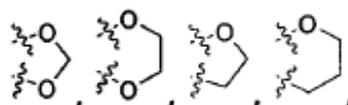
donde "grupo alifático" y "residuo alifático" pueden ser en cada caso lineales o ramificados, saturados o insaturados;

donde los grupos "cicloalifático" y "heterocicloalifático" pueden ser en cada caso saturados o insaturados;

40 donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático" y un "residuo alifático" se refiere, en relación con los grupos o residuos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a los grupos "cicloalifático" y "heterocicloalifático" se refiere, en relación con los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "arilo" y un "heteroarilo" se refiere, en relación con los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,



un grupo NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂; con la excepción de los siguientes compuestos: 1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida y 1-propil-N-(4-metoxibencil)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

en forma de compuestos libres, racemato, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH; pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

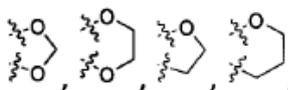
o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) en cada caso estar opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₈), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

5 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

10 pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

15 pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,y

15 pudiendo el grupo arilo o heteroarilo estar opcionalmente unido en cada caso a través de un grupo alifático(C₁₋₈), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y C(=O)-OH;

X representa O o S;

20 R² representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un grupo alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄), el cual a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

25 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄) y NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un grupo O-alifático(C₁₋₄); un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido,

35 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

40 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

45 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo

consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄)y C(=O)-OH,

5 y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄)y C(=O)-OH,

con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

10 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R² representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; alifático(C₁₋₄), un grupo S-alifático(C₁₋₄), un grupo O-alifático(C₁₋₄),

15 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄), en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y un grupo O-alifático(C₁₋₄),

20 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄), en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

25 y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, alifático(C₁₋₄) no sustituido y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

30 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-NH-alifático(C₁₋₄), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un grupo O-alifático(C₁₋₄); un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, alifático(C₁₋₄) y O-alifático(C₁₋₄), y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido.

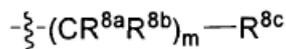
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

40 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OCF₃; SCF₃; un grupo (C=O)-alifático(C₁₋₄), alifático(C₁₋₄), O-alifático(C₁₋₄), S-alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl y O-CH₃.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es ≠ H.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

R¹ representa la estructura parcial (T1)



(T1)

45

donde

m representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente 0, 1, o 2,

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un grupo NH(alifático(C_{1-4})), OH, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) o C(=O)-OH,

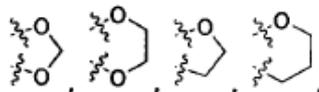
R^{8c} representa un grupo alifático(C_{1-4}), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un grupo NH(alifático(C_{1-4})), OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH,

o representa un grupo cicloalifático(C_{3-10}), preferentemente cuando $m \neq 0$, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-OH, un grupo cicloalifático(C_{3-6}) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C_{3-6}) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH,

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-OH, C(=O)- CH_3 , C(=O)- C_2H_5 , C(=O)-O- CH_3 y C(=O)-O- C_2H_5 , un grupo cicloalifático(C_{3-6}), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

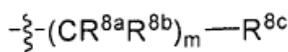
pudiendo el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, y

pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-OH, C(=O)- CH_3 , C(=O)- C_2H_5 , C(=O)-O- CH_3 y C(=O)-O- C_2H_5 , y

pudiendo el grupo cicloalifático(C_{3-6}) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH(alifático(C_{1-4})), N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

R^1 representa la estructura parcial (T1)



(T1)

donde

m representa 0, 1, o 2,

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o un grupo alifático,

R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y un grupo alifático(C₁₋₄),

5 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

10 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y un grupo alifático(C₁₋₄),

15 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, CF₃ y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

20 o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo,

25 pudiendo el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

30 pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

25 R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), COOH, CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),

30 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

35 o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), un grupo cicloalifático(C₃₋₆), y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

40 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

45 pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),

y pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),

con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

5 R^7 representa un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

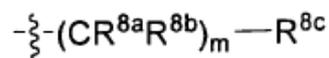
10 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y

pudiendo el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso estar opcionalmente unidos a través de un grupo alifático(C₁₋₈),

15 con la condición de que, si R^7 representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

R^1 representa la estructura parcial (T1),



(T1)

20 donde

m es 0, 1 o 2, y

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄);

25 R^{8c} representa un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

30 o donde

m es 0,

R^{8a} y R^{8b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄); y

35 R^{8c} representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo,

pudiendo el fenilo no estar sustituido o estar mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅,

40 X representa O o S;

R^2 se selecciona entre el grupo consistente en F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, isopropilo; ciclopropilo; y O-CH₃;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H; F; Cl; Br; CF₃; CN; OCF₃ y NO₂;

R⁷ representa un grupo alifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), COOH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄),

5 pudiendo el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros no sustituido,

10 con la condición de que, si R⁷ representa un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre el grupo consistente en

- 1 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 2 amida de ácido 1-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 15 3 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 4 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 5 amida de ácido 1-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 20 6 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 7 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 8 amida de ácido 1-etil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 9 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 25 10 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 11 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-propil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 12 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 13 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(4-metilpentil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 30 14 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(3-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 15 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1 H-quinolin-3-carboxílico;
- 16 amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 35 17 amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 18 amida de ácido 7-bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 19 amida de ácido 7-bromo-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 20 amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 40 21 amida de ácido 7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 22 amida de ácido 7-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 23 amida de ácido 7-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 24 amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 25 amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 45 26 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acetato de metilo;
- 27 3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propanoato de metilo;
- 28 ácido 2-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]acético;
- 29 ácido 3-[3-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-1-il]propiónico;
- 50 30 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[1-(metoximetil)propil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 31 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 32 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxibutil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 55 33 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometiloxi)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 34 amida de ácido 7-fluor-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 35 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxi-1-metiletil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 60 36 amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-tioxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 37 amida de ácido 7-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-2-oxo-1H-quinolin-3-carboxílico;

- 38 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 39 amida de ácido 1-(2-etoxietil)-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 5 40 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-isopropil-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 41 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-pentil-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 42 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 43 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-1-(2-metoxipropil)-4-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;
- 10 44 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico; y
- 45 amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1H-quinolin-3-carboxílico;

15 respectivamente en forma de compuestos libres; racemato; enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables; o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

13. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de compuesto libre; racemato; enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables, y opcionalmente al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable y/u opcionalmente al menos otro principio activo.

20

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.

25

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio.