

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 947**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013 PCT/EP2013/001134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156154**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013 E 13719386 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2888233**

54 Título: **6-aminonicotinamidas sustituidas que portan un grupo que contiene OH como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

18.04.2012 EP 12002709

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

17.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUCAS, SIMON;
KÜHNERT, SVEN;
BAHRENBERG, GREGOR;
SCHRÖDER, WOLFGANG y
KLESS, ACHIM**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 605 947 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

6-aminonicotinamidas sustituidas que portan un grupo que contiene OH como moduladores de KCNQ2/3

- 5 La invención se refiere a 6-amino-nicotinamidas sustituidas que portan un grupo que contiene OH, 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 de 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 apropiado 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 ha 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 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 canales de K^+ KCNQ2/3 conduce a una
20 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).

25 Correspondientemente se ha podido demostrar que la retigabina, un agonista de KCNQ2/3, tiene 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).

30 Por consiguiente, el canal de K^+ KCNQ2/3 constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular de 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.

35 Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es un objetivo adecuado para la terapia de muchas otras enfermedades, por ejemplo migraña (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), manía/trastornos bipolares (Dencker y col., Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53), discinesias asociadas con distonía (Richter y col., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

40 Del estado actual de la técnica (por ejemplo WO 2008/046582, WO 2010/046108, WO 2010/102809, WO 2002/066036 y WO2012/052167) se conocen compuestos sustituidos que tienen afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3.

Los documentos DE 25 13 949 y GB 1 420 987 describen nicotinamidas sustituidas y derivados de las mismas como componentes de acoplamiento para la preparación de colorantes azoicos.

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 período de eficacia más ventajoso, por ejemplo. Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras que intervienen en la ingesta y excreción de las composiciones farmacéuticas también se debe considerar como una indicación de una mejor biodisponibilidad y en todo caso menos interacciones 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 deben esperar muy pocas o absolutamente ninguna interacción de las composiciones farmacéuticas.

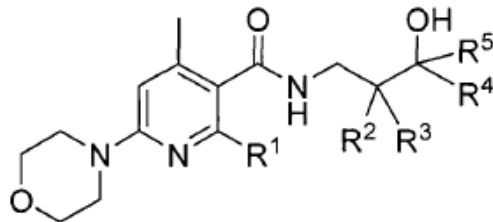
- 5 Además, puede resultar ventajoso que los compuestos tengan una alta selectividad con respecto a otros receptores de la familia KCNQ (*especificidad*), por ejemplo con respecto a KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede tener un efecto positivo en el perfil de efectos secundarios: por ejemplo, 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.
- 10 No obstante, también puede resultar ventajoso que los compuestos tengan 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 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 era proporcionar nuevos compuestos que tuvieran 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 y/o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 20

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones y lo aquí descrito.

- 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 tienen 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.
- 25

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



(I),

donde

- 35 R^1 representa un residuo alifático(C_{2-6}) no sustituido o mono- o polisustituido; un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o 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;

o representa OR^6 , siendo R^6 un residuo alifático(C_{1-6}) no sustituido o mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) no sustituido o mono- o polisustituido;

- 40 R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; OH; OCH_2F , $OCHF_2$; OCF_3 ; SCF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), o un residuo O-alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono (con la parte restante de la estructura superior, es decir, de la fórmula general (I));

- 5 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^4 y/o R^5 representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono (con la parte restante de la estructura superior, es decir, de la fórmula general (I));
- o
- R^2 y R^3
- y/o R^4 y R^5
- 10 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C_{3-10}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;
- y los sustituyentes restantes respectivos de R^2 y R^3 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; OH; OCH_2F , OCHF_2 ; OCF_3 ; SCF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), o un residuo O- alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;
- 15 a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;
- y los sustituyentes restantes respectivos de R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;
- 20 con la condición de que, si R^4 y/o R^5 representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;
- 25 o
- R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C_{3-10}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;
- y R^3 representa H; F; Cl; Br; I; CN; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; OH; OCH_2F , OCHF_2 ; OCF_3 ; SCF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), o un residuo O- alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;
- 30 y R^5 representa H; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}), pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^5 representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;
- 35 donde los "grupos alifáticos" y los "residuos alifáticos" pueden ser en cada caso ramificados o no ramificados, saturados o insaturados;
- 40 donde un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" pueden ser en cada caso saturados o insaturados;
- 45 donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático" y "residuo alifático" se refiere, en relación con los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución 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, NO_2 , NH_2 , un residuo NH (alifático(C_{1-4})), un residuo N (alifático(C_{1-4}))₂, un residuo NH-C(=O) -alifático(C_{1-4}), un residuo N (alifático(C_{1-4}))alifático-residuo C(=O) - alifático(C_{1-4}), un residuo NH-S(=O)_2 - alifático(C_{1-4}), un residuo N (alifático(C_{1-4}))-residuo S(=O)_2 - alifático(C_{1-4}), =O, OH, OCH_2F , OCHF_2 , OCF_3 , un residuo O- alifático(C_{1-4}), un residuo O-C(=O)-alifático(C_{1-4}), SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), $\text{S(=O)}_2\text{OH}$, un residuo S(=O) -alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)_2 -alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)_2 -O-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)_2 -NH-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)_2 -N(alifático(C_{1-4}))₂, CN, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CHO,

COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

- 5 donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" se refiere, en relación con los residuos correspondientes, a la sustitución 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, un residuo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoC(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoS(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCH₂F, OCHF₂,
10 OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), un residuo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, CHO, COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o un solvato fisiológicamente aceptable, en particular un hidrato, del mismo.

- 20 En el sentido de la presente invención, el concepto "estereoisómero simple" significa preferentemente un enantiómero o diastereoisómero individual. En el sentido de esta invención, el concepto "mezcla de estereoisómeros" significa preferentemente el racemato y mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla.

- 25 En el sentido de esta invención, el concepto "sal fisiológicamente aceptable" comprende preferentemente una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido o base fisiológicamente aceptable.

- 30 En el sentido de esta invención, una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido fisiológicamente aceptable se refiere a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con al menos un ácido inorgánico u orgánico que es fisiológicamente aceptable, en particular si se utiliza en seres humanos y/u otros mamíferos. 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. Por consiguiente, las sales clorhidrato y las sales citrato son sales particularmente preferentes.

- 35 En el sentido de esta invención, una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos una base fisiológicamente aceptable se refiere a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico que es fisiológicamente aceptable, en particular si se utiliza en seres humanos y/u otros mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, 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 residuo alifático(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, en particular sales (mono) o (di)sódicas, (mono) o (di)potásicas, de magnesio o de calcio.

- 45 En el sentido de esta invención, los conceptos "residuo alifático(C₁₋₆)", "residuo alifático(C₂₋₆)" y "residuo alifático(C₁₋₄)" comprenden preferentemente residuos de hidrocarburo alifáticos acíclicos saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o no ramificados y que pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos, que contienen de 1 a 6, de 2 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente, es decir, alcanilos(C₁₋₆), alcanilos(C₂₋₆), alqueniilos(C₂₋₆) y alquiniilos(C₂₋₆), así como alcanilos(C₁₋₄), alqueniilos(C₂₋₄) y alquiniilos(C₂₋₄), respectivamente. En este caso, los alqueniilos comprenden al menos un enlace doble C=C (un enlace C=C) y los alquiniilos comprenden al menos un enlace triple C-C (un enlace C≡C).
50 Preferentemente, los residuos alifáticos se seleccionan entre el grupo consistente en residuos alcanilo (alquilo) y alqueniilo, siendo especialmente preferentes los residuos alcanilo. Residuos alcanilo(C₁₋₆) preferentes se seleccionan 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. Residuos alnilo(C₁₋₄) preferentes se seleccionan entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Residuos alqueniilo(C₂₋₆) preferentes se seleccionan entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo y hexenilo. Residuos alqueniilo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan entre el grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-

Residuos heterocicloalifáticos particularmente preferentes son: pirrolidinilo, piperidinilo, oxazepanilo, azetidínilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidroindolinilo y dihidroisoindolilo.

5 Para el objetivo de esta invención, el término "arilo" significa preferentemente hidrocarburos aromáticos de 6 a 14 miembros de anillo, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros de anillo, incluyendo fenilos y naftilos. Cada residuo 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 residuo arilo. Los residuos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cicloalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con
10 residuos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos. Ejemplos de residuos arilo condensados son el benzodioxolanilo y el benzodioxanilo. Preferentemente, el arilo se selecciona entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antracénilo, pudiendo cada uno de ellos respectivamente no estar sustituido o estar mono- o polisustituido. Un arilo particularmente preferente es el fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido.

15 Para el objetivo de esta invención, el término "heteroarilo" representa preferentemente un residuo 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 residuo 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 residuo 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 residuo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido.
20 El residuo heteroarilo se selecciona preferentemente 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, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazínilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidínilo, pirazinilo, purínilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. El furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo son particularmente preferentes.

35 Para el objetivo de esta invención, el concepto "residuo cicloalifático puenteado a través de un grupo alifático(C₁₋₄)" significa preferentemente que la expresión "residuo cicloalifático" tiene el significado arriba definido y está unido a la estructura general superior respectiva a través de un grupo alifático(C₁₋₄). El grupo alifático(C₁₋₄) puede en todos los casos ser lineal o ramificado, no sustituido o mono- o polisustituido. Además, el grupo alifático(C₁₋₄) puede en todos los casos ser saturado o insaturado, es decir, puede ser un grupo alquilenilo(C₁₋₄), un grupo alquénilo(C₂₋₄) o un grupo alquínilo(C₂₋₄). Preferentemente, el grupo alifático(C₁₋₄) es un grupo alquilenilo(C₁₋₄) o un grupo alquénilo(C₂₋₄), de forma especialmente preferente un grupo alquilenilo(C₁₋₄). Grupos alquilenilo(C₁₋₄) preferentes se seleccionan 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 alquénilo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan 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 alquínilo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan 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-.

50 En el sentido de esta invención, el concepto "mono o polisustituido" con respecto a un "residuo alifático" y "grupo alifático" se refiere preferentemente, en relación con los residuos o 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 entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, un residuo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), un residuo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, CHO, COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo

heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término "polisustituido" con respecto a residuos y grupos polisustituídos incluye la polisustitución de estos residuos y grupos en átomos diferentes o en el mismo átomo, por ejemplo trisustituídos 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.

En el sentido de esta invención, el concepto "mono o polisustituido" con respecto a un "residuo cicloalifático" y "residuo heterocicloalifático" se refiere preferentemente, en relación con los 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, un residuo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoC(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), un residuo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, CHO, COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término "polisustituido" con respecto a residuos y grupos polisustituídos incluye la polisustitución de estos residuos y grupos en átomos diferentes o en el mismo átomo, por ejemplo disustituídos 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.

Sustituyentes preferentes de "residuo alifático" y "grupo alifático" se seleccionan entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CONH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

Sustituyentes preferentes de "residuo cicloalifático" y "residuo heterocicloalifático" se seleccionan entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CONH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

Los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo R¹, R² y R³ (sustituyentes de 1^a generación), que en caso apropiado están a su vez sustituidos (sustituyentes de 2^a generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez resustituídos (sustituyentes de 3^a generación). Por ejemplo, si R¹ = un residuo alifático(C₂₋₆) (sustituyente de 1^a generación), el residuo alifático(C₂₋₆) puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con un residuo NH-alifático(C₁₋₄) (sustituyente de 2^a generación). Esto produce el grupo funcional R¹ = (residuo alifático(C₂₋₆)-residuo (NH-alifático(C₁₋₄))). Después, el residuo NH-alifático(C₁₋₄) puede estar a su vez resustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3^a generación). En conjunto, esto produce el grupo funcional R¹ = residuo alifático(C₂₋₆)-residuo NH-alifático(C₁₋₄), estando el residuo alifático(C₁₋₄) del residuo NH-alifático(C₁₋₄) sustituido con Cl.

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

En otra realización preferente, los sustituyentes de 2^a generación no pueden estar resustituídos, es decir, en este caso no hay siquiera sustituyentes de 3^a generación. Dicho de otro modo, en esta realización, en el caso de la fórmula general (I), por ejemplo, los grupos funcionales R¹ a R⁵ pueden estar sustituidos en cada caso si ello es apropiado, pero los respectivos sustituyentes no pueden estar a su vez resustituídos.

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

En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes que portan o que consisten en un residuo cicloalifático o un residuo heterocicloalifático, respectivamente, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, o que, como miembro del anillo o como los 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 formados de este modo se pueden condensar con un arilo o heteroarilo, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, piridilo y tienilo, o con residuo cicloalifático, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), o un residuo heterocicloalifático, preferentemente un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, por ejemplo con un arilo como fenilo, o un heteroarilo como piridilo, o un residuo cicloalifático como ciclohexilo, o un residuo heterocicloalifático como morfolinilo, pudiendo los residuos arilo o heteroarilo o los residuos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos condensados de este modo respectivamente a su vez no estar sustituidos o estar mono- o polisustituidos.

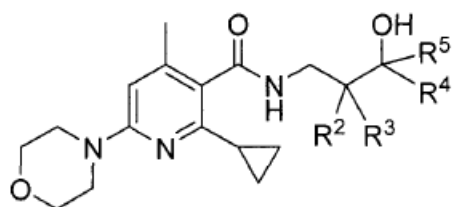
Dentro del alcance de la presente invención, el símbolo $\text{---}\xi\text{---}$ utilizado en las fórmulas indica un enlace de un residuo correspondiente con la estructura general superior respectiva.

Si un residuo está presente varias veces dentro de una molécula, dicho residuo puede tener respectivamente diferentes significados para diversos sustituyentes: por ejemplo, si tanto R² como R³ representan un residuo alifático(C₁₋₄), el residuo alifático(C₁₋₄) puede representar por ejemplo metilo para R² y etilo para R³.

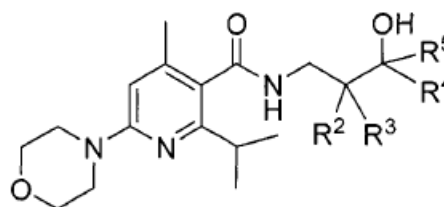
En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), los radicales particulares R²-R⁵ tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos, y R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido, opcionalmente puenteado a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido.

En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), los radicales particulares R²-R⁵ tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos, y R¹ representa OR⁶, siendo R⁶ un residuo cicloalifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido.

Realizaciones preferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) son los compuestos que tienen las fórmulas generales (I-a) y/o (I-b):



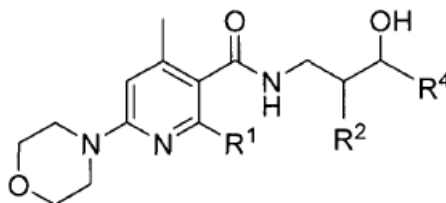
(I-a),



(I-b),

donde los radicales particulares R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos.

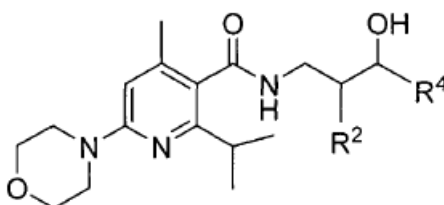
Otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es un compuesto que tiene la fórmula general (I-c),



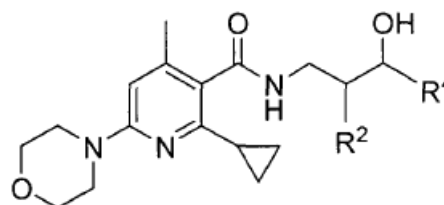
(I-c),

5 donde los radicales particulares R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos.

Otras realizaciones preferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) son los compuestos que tienen las fórmulas generales (I-d) y/o (I-e):



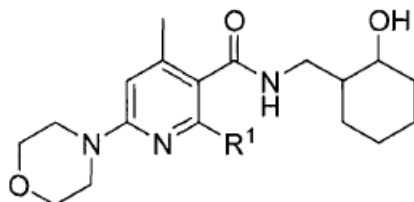
(I-d)



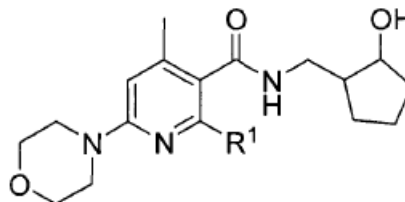
(I-e),

10 donde los radicales particulares R² y R⁴ tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos.

Otras realizaciones preferentes del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) son los compuestos que tienen las fórmulas generales (I-f) y/o (I-g):



(I-f)



(I-g),

15 donde el radical particular R¹ tiene los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y realizaciones preferentes de los mismos.

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

18 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)) un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

25

o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂,

5 OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; y pudiendo el residuo cicloalifático(C₃₋₆) estar opcionalmente puenteado 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

15 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

20 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

25 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

30 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono

35 o

R² y R³

y/o R⁴ y R⁵

40 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

5 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

20 y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

25 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

30 con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono,

o

35 R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

45 y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

50 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

55

y el sustituyente R^5 restante representa H; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

5 o representa un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo 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, NO_2 , NH_2 , un residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

con la condición de que, si R^5 representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

15 En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), el residuo R^1 representa un residuo alifático(C_{2-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

20 o representa un residuo cicloalifático(C_{3-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

25 o representa OR^6 , donde R^6 representa un residuo alifático(C_{1-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido.

30 Preferentemente R^1 representa un residuo alifático(C_{2-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); y en cada caso el residuo alifático(C_{1-4}) no está sustituido;

35 o representa un residuo cicloalifático(C_{3-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)₂-alifático(C_{1-4}), CN y un residuo alifático(C_{1-4}); y en cada caso el residuo alifático(C_{1-4}) no está sustituido;

40 o representa OR^6 , donde R^6 representa un residuo alifático(C_{1-6}) 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 residuo NH(alifático(C_{1-4})), un residuo N(alifático(C_{1-4}))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C_{1-4}), OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S-alifático(C_{1-4}), un residuo S(=O)-

alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido.

De forma especialmente preferente

5 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, OH y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

De forma todavía más preferente

15 R¹ representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), etenilo o propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃);

20 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o representa OR⁶, donde R⁶ representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, y CH(OH)CH₂OH.

En particular

25 R¹ representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

o representa OR⁶, donde R⁶ representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

De forma totalmente preferente,

30 R¹ representa etilo, n-propilo, 2-propilo, terc-butilo o ciclopropilo.

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

35 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

40 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

45 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

5 o

R² y R³

y/o R⁴ y R⁵, preferentemente R² y R³ o R⁴ y R⁵,

10 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

15 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

20 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

25 a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

30 y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

35 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

o

40 R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

45 y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

50

o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

Preferentemente

20 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

25 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

30 o

R² y R³

y/o R⁴ y R⁵, preferentemente R² y R³ o R⁴ y R⁵,

35 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

40 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

45 y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

5 o

R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

10

y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

15

y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;

20

con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.

De forma especialmente preferente,

R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido, o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

25

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o

R² y R³

o R⁴ y R⁵

30

en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;

35

y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido, o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o

40

R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;

45

y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido.

De forma todavía más preferente,

5 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; OH; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono; preferentemente representan H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

10 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), CH₂F; CHF₂; CF₃;

o

R² y R³

o R⁴ y R⁵

15 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₆) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃ y OCH₂CH₃;

20 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; OH; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono; preferentemente representan H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

25 y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), CH₂F; CHF₂; CF₃;

30 o

35 R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₆) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃ y OCH₂CH₃;

y R³ representa H; OH; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃; preferentemente representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃;

40 y R⁵ representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), CH₂F; CHF₂; CF₃.

De forma incluso más preferente,

45 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; OH; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono; preferentemente representan H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), OCH₃ u OCH₂CH₃, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ;

o

5 R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C_{3-6}) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

10 y el sustituyente R^3 restante respectivo representa H; OH; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$, OCH_3 u OCH_2CH_3 ; preferentemente representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$, OCH_3 u OCH_2CH_3 ;

15 y el sustituyente R^5 restante respectivo representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 .

En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representa H, preferentemente al menos dos de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan H.

20 En otra realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), al menos uno de R^3 y R^5 representa H, preferentemente tanto R^3 como R^5 representan H.

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

25 R^1 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o representa OR^6 , donde R^6 representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; preferentemente representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo; preferentemente R^2 se selecciona entre el grupo consistente en metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y R^3 representa H;

30 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , o CF_3 ;

preferentemente R^4 se selecciona entre el grupo consistente en metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , y CF_3 ; y R^5 representa H;

o

R^2 y R^3 o R^4 y R^5

35 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C_{3-6}) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

40 y los sustituyentes restantes respectivos de R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;

preferentemente, R^2 se selecciona entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y R^3 representa H;

45 y los sustituyentes restantes respectivos de R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ;

preferentemente, R^4 se selecciona entre el grupo consistente en metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , y CF_3 ; y R^5 representa H;

o

5 R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C_{3-6}) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

y R^3 representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;

preferentemente, R^3 representa H;

y R^5 representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , o CF_3 ;

10 preferentemente, R^5 representa H.

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

R^1 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

15 o representa OR^6 , donde R^6 representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;

preferentemente representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo,

20 preferentemente R^2 se selecciona entre el grupo consistente en metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, y R^3 representa H;

R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , o CF_3 ;

25 preferentemente R^4 se selecciona entre el grupo consistente en metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , y CF_3 , y R^5 representa H;

o

30 R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C_{3-6}) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

y el sustituyente restante respectivo R^3 representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo;

preferentemente, R^3 representa H;

35 y el sustituyente restante respectivo R^5 representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 y CF_3 ;

preferentemente, R^5 representa H.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) seleccionados entre el siguiente grupo son particularmente preferentes:

- 40
- 1 amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 - 2 amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[[1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 - 3 amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[[1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 - 4 amida de ácido 2-ciclopropil-N-([2-hidroxiciclopentil]metil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;

- 5 amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 6 amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butil)piridin-3-carboxílico;
- 7 amida de ácido N-[[[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico; y
- 5 8 amida de ácido 2-etoxi-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico,
- opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 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.
- 10 Así, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), en cada caso opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal y/o un solvato fisiológicamente aceptables, en particular un hidrato, del mismo, y también opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 15 Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas en particular para modular los canales de K^+ KCNQ2/3, preferentemente para inhibir los canales de K^+ KCNQ2/3 y/o para estimular los canales de K^+ KCNQ2/3, es decir, ejercen un efecto agonista o antagonista.
- 20 Igualmente, las composiciones farmacéuticas según 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 según la invención es adecuada para administrarse a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y bebés.
- 25 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, pastillas, 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, decantada en cápsulas o suspendida en un líquido, y ser administrada como tal.
- 30 Además de al menos un compuesto sustituido de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal y/o un solvato fisiológicamente aceptables, en particular un hidrato, del mismo, 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.
- 35 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 pastillas, 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 acuerdo con la invención en un depósito, en una forma disuelta o en un apósito, y en caso apropiado habiendo añadido otros agentes que favorecen la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Las formas de preparación administrables vía oral o percutánea también pueden liberar el compuesto sustituido respectivo de acuerdo con la invención de forma retardada.
- 40 45 50 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 divulgación. La cantidad de los respectivos compuestos

- 5 sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) arriba mostrada a administrar a los pacientes 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 y de forma particularmente preferente entre 0,05 y 50 mg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención por kg de peso corporal del paciente.
- 10 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 en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3. De forma especialmente preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es 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 el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- 15 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada de forma particularmente preferente 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.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también es preferentemente adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis de la epilepsia.
- 20 La presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal y/o un solvato fisiológicamente aceptables, en particular un hidrato, del mismo, y también opcionalmente 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 al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal y/o un solvato fisiológicamente aceptables, en particular un hidrato, del mismo, y también opcionalmente 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), opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal y/o un solvato fisiológicamente aceptables, en particular un hidrato, del mismo, 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 el grupo consistente en 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 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 el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, de forma especialmente particular dolor neuropático.
- 40 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.
- 45 La presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente también 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 Por consiguiente, la presente invención se refiere además a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y opcionalmente también 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.

5 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 el grupo consistente en 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.

10 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 el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, de forma especialmente particular dolor neuropático.

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 presente invención se refiere además 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 preparación de un medicamento 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.

20 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 preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre el grupo consistente en 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.

25 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 preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, de forma especialmente particular dolor neuropático.

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 preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en un método de tratamiento y/o profilaxis de afecciones y/o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3, en un mamífero, preferentemente de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado entre el grupo consistente en 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, que consiste en administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I).

45 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).

55 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 en la técnica conocen métodos para determinar el valor EC₅₀. Preferentemente, la determinación del valor EC₅₀ tiene lugar por fluorimetría, de forma especialmente preferente tal como se describe más abajo en la sección "Experimentos farmacológicos".

5

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

Las sustancias químicas y los componentes de reacción 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.

10

Las reacciones descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas en la técnica, 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 el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes mediante la realización de sencillos ensayos preliminares. Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos empleando las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar por 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.

15

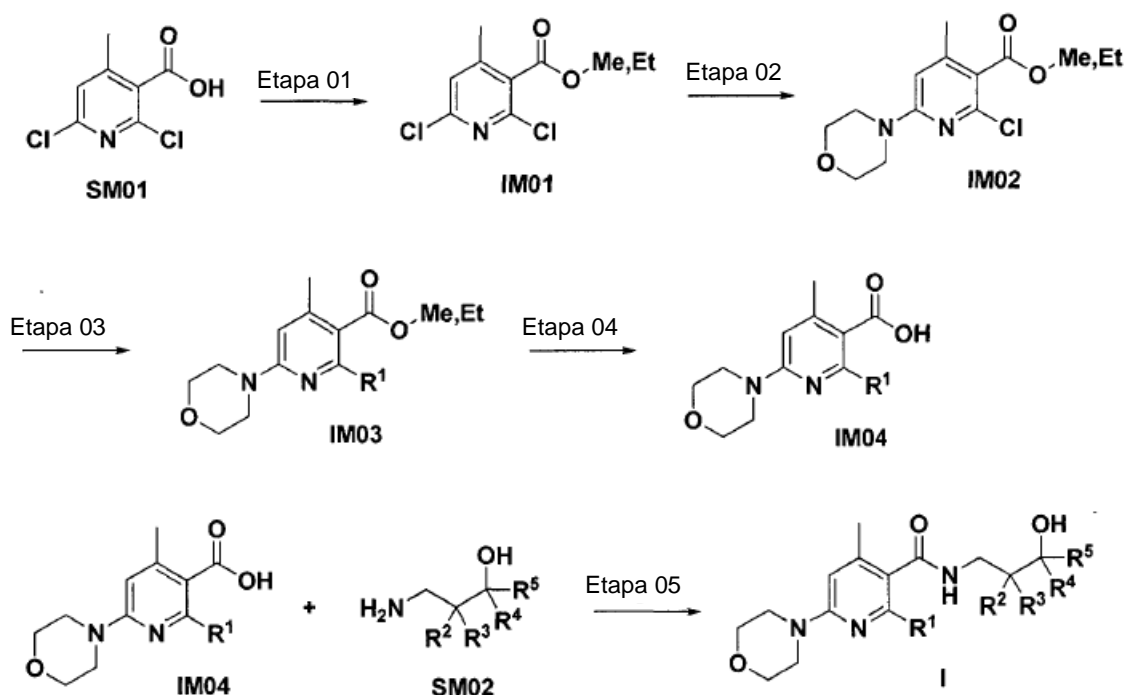
20

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 una 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 apropiado 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 estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

25

30

Esquema de reacción general I:



En la etapa 01, los ácidos 2,6-dicloronicotínicos de fórmula general SM01 se pueden transformar en los ésteres correspondientes de fórmula general IM01 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo utilizando un reactivo de alquilación, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de etilo.

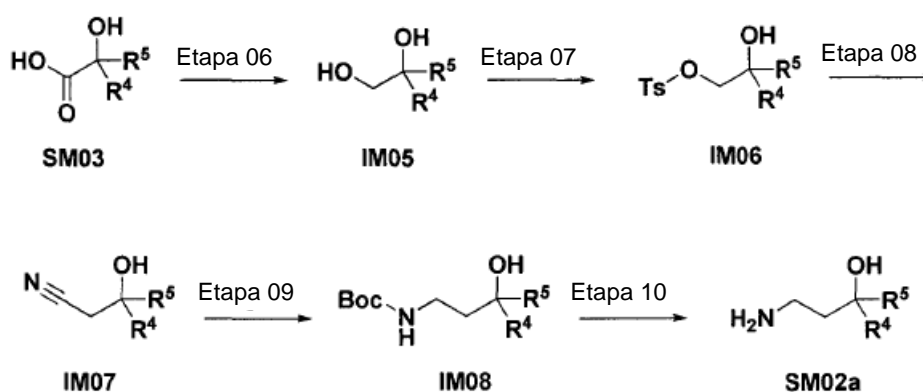
5 En la etapa 02, los ésteres de ácido 2,6-dicloronicotínico de fórmula general IM01 se pueden transformar en los ésteres de ácido 2-cloro-6-morfolinnicotínico de fórmula general IM02 utilizando morfolina de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante calentamiento convencional o en microondas, puro o en solución, por ejemplo en acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano, N-metil-2-pirrolidona o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, opcionalmente mediante adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, bis(dibencilidenoacetona)-paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0), opcionalmente en presencia de un ligando adicional, por ejemplo (2-bifenil)di-terc-butilfosfina o 2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

15 En la etapa 03 los ésteres de ácido 2-cloro-6-morfolinnicotínico de fórmula general IM02 se pueden transformar en los productos intermedios de fórmula general IM03 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas con compuestos de la fórmula general Y-R¹, donde Y representa hidrógeno, un residuo metálico u organometálico, por ejemplo sodio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, tributylestaño o ácido borónico, o un residuo para formar un reactivo organometálico, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante calentamiento convencional o en microondas, puro o en solución, por ejemplo en acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano, N-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, metanol o etanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, opcionalmente mediante adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, bis(dibencilidenoacetona)-paladio(0), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0), [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel(II) o acetilacetato de hierro(III), opcionalmente en presencia de un ligando adicional, por ejemplo (2-bifenil)di-terc-butilfosfina o 2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

En la etapa 04 los ésteres de ácido nicotínico de fórmula general IM03 se pueden transformar en los ácidos nicotínicos correspondientes de fórmula general IM04 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo empleando una base, por ejemplo hidróxido de sodio.

30 En la etapa 05 los ácidos nicotínicos de fórmula general IM04 se pueden convertir para obtener amidas de fórmula general I con las aminas de fórmula general SM02 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo empleando un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

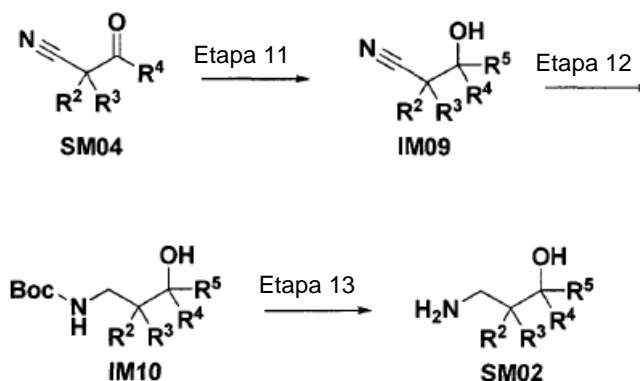
Esquema de reacción general II:



40 Las aminas de fórmula general SM02, donde R² y R³ representan hidrógeno, en adelante designada como SM02a, se pueden preparar a partir de los ácidos 2-hidroxiácéticos sustituidos de fórmula general SM03 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas. Las aminas enantioméricamente puras de fórmula general SM02a se pueden obtener a partir de los ácidos 2-hidroxiácéticos enantioméricamente puros de la fórmula general SM03. En la etapa 06, los ácidos 2-hidroxiácéticos de fórmula general SM03 se pueden transformar en los dioles correspondientes de fórmula general IM05 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo empleando un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio-aluminio. En la etapa 07, los dioles de fórmula general IM05 se pueden transformar en los ésteres de ácido p-toluensulfónico correspondientes de fórmula general IM06 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por

ejemplo mediante tratamiento con cloruro de 4-toluenosulfonilo. En la etapa 08, los ésteres de ácido p-toluensulfónico de fórmula general IM06 se pueden transformar en los nitrilos correspondientes de fórmula general IM07 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con cianuro de sodio. En la etapa 09, los nitrilos de fórmula general IM07 se pueden transformar en los carbamatos de terc-butilo correspondientes de fórmula general IM08 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de níquel(II) y borohidruro de sodio en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo. En la etapa 10, los carbamatos de terc-butilo de fórmula general IM08 se pueden transformar en las aminas correspondientes de fórmula general SM02a de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico.

10 *Esquema de reacción general III:*



Alternativamente, las aminas de fórmula general SM02 se pueden preparar a partir de los 3-oxopropanonitrilos sustituidos de fórmula general SM04 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas. En la etapa 11, los 3-oxopropanonitrilos de fórmula general SM04 se pueden transformar en los 3-hidroxiopropanonitrilos correspondientes de fórmula general IM09 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo empleando un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio, complejo de sulfuro de dimetilo-borano o complejo de tetrahidrofurano-borano (obteniéndose compuestos donde R⁵ representa hidrógeno), opcionalmente en presencia de un ligando adecuado, por ejemplo CBS-oxazaborolidinas, o alternativamente mediante tratamiento con compuestos de fórmula general Y-R⁵, donde Y representa un residuo metálico u organometálico, por ejemplo sodio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, o un residuo para formar un reactivo organometálico, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas (obteniéndose compuestos donde R⁵ representa un carbono sustituido). En la etapa 12, los 3-hidroxiopropanonitrilos de fórmula general IM09 se pueden transformar en los carbamatos de terc-butilo correspondientes de fórmula general IM10 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de níquel(II) y borohidruro de sodio en presencia de dicarbonato de di-terc-butilo. En la etapa 13, los carbamatos de terc-butilo de fórmula general IM10 se pueden transformar en las aminas correspondientes de fórmula general SM02 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico.

En la literatura especializada actual se describen múltiples vías de síntesis adicionales para obtener los compuestos de fórmulas generales SM02, SM02a, SM03, SM04 con un patrón de sustitución muy amplio para los residuos R² a R⁵. De acuerdo con estos métodos conocidos o mediante combinaciones de los métodos conocidos, los especialistas en la técnica pueden obtener los productos intermedios previamente desconocidos de fórmulas SM02, SM02a, SM03, SM04 con patrones de sustitución similares para los residuos R² a R⁵ tal como se explica a grandes rasgos más arriba y cuyas síntesis no se han descrito con mayor detalle.

La invención se describe a continuación con ayuda de una serie de ejemplos. Esta descripción se da únicamente a modo de ejemplo y no limita la idea general de la invención.

Ejemplos

La indicación "M" es una indicación de la concentración en mol/l, "d" significa días, "salmuera" significa solución acuosa saturada de cloruro de sodio, "h" significa hora(s), "MS" significa espectrometría de masas, "TA" significa temperatura ambiente (23±7°C), "TLC" significa cromatografía de capa fina, "v/v" significa volumen con respecto a volumen.

Los rendimientos de los compuestos preparados no se han optimizado. Todas las temperaturas están sin corregir.

La fase estacionaria utilizada para la cromatografía en columna fue gel de sílice 60 (0,04 - 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

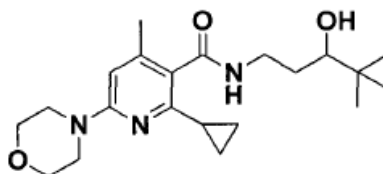
- 5 Todos los materiales de partida no descritos explícitamente estaban disponibles comercialmente (los detalles de proveedores tales como, por ejemplo, Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se pueden encontrar en la Base de Datos de Sustancias 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
- 10 (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.

Las proporciones de mezcla de los disolventes o eluyentes para la cromatografía están especificadas en v/v.

- 15 Todos los productos intermedios y ejemplos de compuestos se caracterizaron analíticamente por medio de 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 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



20

a) Síntesis de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo

- Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico (100 g, 485 mmol) y carbonato de potasio (100 g, 728 mmol) en dimetilformamida (1,25 l) se agita durante 30 h a TA antes de añadir yoduro de etilo (59,5 ml, 728 mmol), y la agitación continúa durante 18 horas. Una vez completa la reacción, se añade agua y la
- 25 mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2x) y salmuera (1x), se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad para obtener 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (112 g), que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

b) Síntesis de 2-cloro-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo

- Una mezcla de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (29,7 g, 127 mmol), carbonato de potasio (26,3 g, 190 mmol) y morfolina (13,3 g, 152 mmol) en dimetilformamida (350 ml) se agita durante 18 h a 95°C. Una vez completa la reacción, se añade agua y la mezcla se extrae con dietil éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2x) y salmuera (1x), se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 25% acetato de
- 30 etilo/ciclohexano) para obtener 2-cloro-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (10,5 g, 36,9 mmol, 29%).
- 35

c) Síntesis de 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo

- A una solución de 2-cloro-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (7,0 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano-N-metil-2-pirrolidona (2:3) (250 ml) se le añade acetilacetato de hierro(III) (1,74 g, 4,92 mmol) y la mezcla se enfría a -20°C. A esta temperatura se añade lentamente una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,7M en tetrahidrofurano) (105 ml, 73,8 mmol) y la mezcla se calienta a 0°C en un plazo de 30 minutos. Una vez completa la reacción se añade cloruro de amonio acuoso al 10% y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. La reacción se repite una vez y los productos
- 40 crudos combinados se purifican mediante cromatografía flash (gel de sílice, 75% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (15,1 g).
- 45

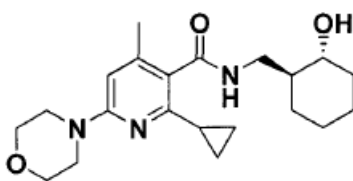
d) Síntesis de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

Una solución de 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (16,8 g, 57,8 mmol) en metanol-tetrahidrofurano (1:1) (90 ml) se trata durante 3 días con una disolución acuosa 2M de hidróxido de sodio a reflujo. El disolvente orgánico se retira por destilación y la capa acuosa se trata con ácido clorhídrico 2M y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 75% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (10,4 g, 39,6 mmol, 69%).

e) Síntesis de amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

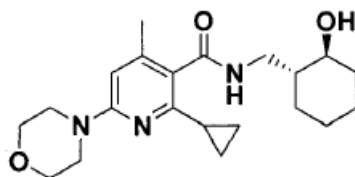
A una solución de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (1,90 g, 7,24 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añaden trietilamina (3,0 ml, 21,7 mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,75 g, 7,24 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos a TA antes de añadir 1-amino-4,4-dimetilpentan-3-ol (1,05 g, 7,97 mmol), y la agitación continúa durante 18 h. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 1) (1,74 g, 4,63 mmol, 64%). $[M+H]^+$ 376,4.

Ejemplos 1a y 1b: Se resolvió la amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (1,64 g) en sus enantiómeros correspondientes utilizando HPLC quiral bajo las condiciones indicadas a continuación. Columna, Chiralpak AD-H, 5 μ , 250 x 20 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 90:10 (v/v); caudal, 19 ml/min; detección, UV (254 nm), 180 separaciones con 10 mg de material racémico cada una. Condiciones de HPLC analítica. Columna, Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 90:10 (v/v); caudal, 1 ml/min; detección, UV (254 nm). Tiempo de retención (min): primer enantiómero de elución, 8,59 (>99% ee); segundo enantiómero de elución, 10,45 (94% ee). Mediante separación por HPLC quiral se obtienen el primer enantiómero de elución de amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 1a) (0,49 g; $[M+H]^+$ 376,4) y el segundo enantiómero de elución de amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 1b) (0,49 g; $[M+H]^+$ 376,4) en forma de sólidos blancos.

Síntesis del ejemplo 2: amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

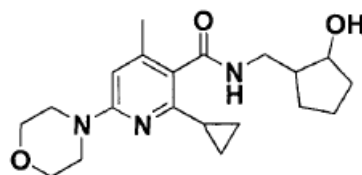
A una solución de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (0,15 g, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añaden N-etil-diisopropilamina (0,24 ml, 1,43 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 g, 0,69 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,015 g, 0,11 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA y después se enfría a 0°C antes de añadir (1R,2S)-2-(aminometil)ciclohexanol (0,07 g, 0,57 mmol), y la agitación continúa durante 3 días. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 30% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido 2-ciclopropil-N- [[[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 2) (0,21 g, 0,56 mmol, 98%). $[M+H]^+$ 374,2.

Síntesis del ejemplo 3: amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



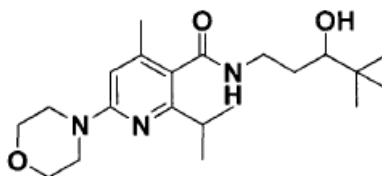
5 A una solución de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (0,15 g, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añaden N-etil-diisopropilamina (0,24 ml, 1,43 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 g, 0,69 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,015 g, 0,11 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA y después se enfría a 0°C antes de añadir (1S,2R)-2-(aminometil)ciclohexanol (0,07 g, 0,57 mmol), y la agitación continúa durante 3 días. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 60% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(1R,2S)-2-hidroxyciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 3) (0,17 g, 0,45 mmol, 80%). $[M+H]^+$ 374,3.

Síntesis del ejemplo 4: amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(2-hidroxiciclopentil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



15 A una solución de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (0,50 g, 1,91 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añaden N-etil-diisopropilamina (0,81 ml, 4,77 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,42 g, 2,29 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,38 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA y después se enfría a 0°C antes de añadir 2-(aminometil)ciclopentanol (0,22 g, 1,91 mmol), y la agitación continúa durante 3 días. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad para obtener el ejemplo 4 en forma de un producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener el primer diastereoisómero de elución de amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(2-hidroxiciclopentil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 4a) (0,34 g, 0,95 mmol, $[M+H]^+$ 360,2) y el segundo diastereoisómero de elución de amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(2-hidroxiciclopentil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 4b) (0,27 g, 0,75 mmol, $[M+H]^+$ 360,2) en forma de sólidos blancos.

30 **Síntesis del ejemplo 5:** amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

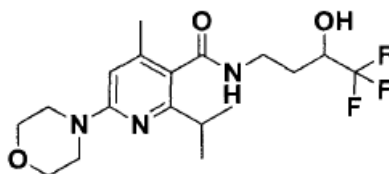


35 A una solución de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de modo similar a los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (1,86 g, 7,05 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añaden trietilamina (2,9 ml, 21,1 mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,69 g, 7,05 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA antes de añadir 1-amino-4,4-dimetilpentan-3-ol (1,02 g, 7,76 mmol), y la agitación continúa durante 18 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de

sílice, 30% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 5) (1,30 g, 3,44 mmol, 49%). $[M+H]^+$ 378,3.

Ejemplos 5a y 5b: Se resolvió la amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (1,1 g) en sus enantiómeros correspondientes utilizando HPLC quiral bajo las condiciones indicadas a continuación. Columna, Chiralpak AD-H, 5 μ , 250 x 20 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 90:10 (v/v); caudal, 19 ml/min; detección, UV (254 nm), 80 separaciones con 15 mg de material racémico cada una. Condiciones de HPLC analítica. Columna, Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 90:10 (v/v); caudal, 1 ml/min; detección, UV (254 nm). Tiempo de retención (min): primer enantiómero de elución, 6,07 (94% ee); segundo enantiómero de elución, 8,40 (99% ee). Mediante separación por HPLC quiral se obtienen el primer enantiómero de elución de amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 5a) (0,44 g; $[M+H]^+$ 378,3) y el segundo enantiómero de elución de amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 5b) (0,42 g; $[M+H]^+$ 378,3) en forma de sólidos blancos.

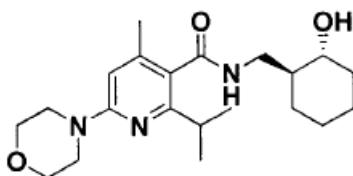
Síntesis del ejemplo 6: amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)piridin-3-carboxílico



A una solución de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de modo similar a los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (1,40 g, 5,30 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añaden trietilamina (2,9 ml, 21,2 mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,9 g, 5,3 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA antes de añadir clorhidrato de 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (1,05 g, 5,8 mmol), y la agitación continúa durante 18 h. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)piridin-3-carboxílico (ejemplo 6) (1,24 g, 3,18 mmol, 60%). $[M+H]^+$ 390,2.

Ejemplos 6a y 6b: Se resolvió la amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)piridin-3-carboxílico en sus enantiómeros correspondientes utilizando HPLC quiral bajo las condiciones indicadas a continuación. Columna, Chiralpak AD-H, 5 μ , 250 x 20 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 90:10 (v/v); caudal, 19 ml/min; detección, UV (254 nm). Condiciones de HPLC analítica. Columna, Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm; fase móvil, n-heptano/iso-propanol = 95:5 (v/v); caudal, 1 ml/min; detección, UV (254 nm). Tiempo de retención (min): primer enantiómero de elución, 9,60 (ejemplo 6a); segundo enantiómero de elución, 12,21 (ejemplo 6b).

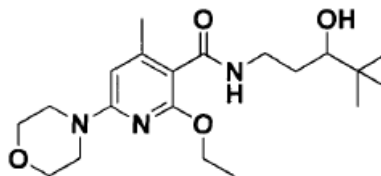
Síntesis del ejemplo 7: amida de ácido N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



A una solución de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (sintetizado de modo similar a los métodos descritos en las secciones a) a d) del ejemplo 1) (0,20 g, 0,76 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añaden N-etil-diisopropilamina (0,32 ml, 0,89 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,17 g, 0,91 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA y después se enfría a 0°C antes de añadir (1R,2S)-2-(aminometil)ciclohexanol (0,09 g, 0,76 mmol), y la agitación continúa durante 18 h. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50% acetato de

etilo/ciclohexano) para obtener amida de ácido N-[[[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]-metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 7) (0,18 g, 0,48 mmol, 63%). $[M+H]^+$ 376,3.

Síntesis del ejemplo 8: amida de ácido 2-etoxi-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



5

a) Síntesis de ácido 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (4,2 g, 175 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añade etanol (4,08 ml, 70 mmol) a 10°C. Después se deja que la mezcla se caliente a TA y la agitación continúa durante 1 hora antes de añadir ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico (15,1 g, 73,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y la mezcla se agita durante otras 18 horas a TA. Una vez completa la reacción, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se extrae con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 5% metanol/acetato de etilo) para obtener ácido 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico (13,8 g, 64,0 mmol, 87%).

10

15

b) Síntesis de 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico (11,6 g, 53,8 mmol) en dimetilformamida (140 ml) se trata con carbonato de potasio (11,1 g, 80,7 mmol) durante 30 min antes de añadir yoduro de etilo (6,6 ml, 80,7 mmol), y la agitación continúa durante 18 h. Una vez completa la reacción se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 50% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (11,2 g, 45,9 mmol, 85%).

20

c) Síntesis de 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-cloro-2-etoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (11,2 g, 45,9 mmol), morfolina (4,36 ml, 50,5 mmol) y trietilamina (12,7 ml, 91,9 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (45 ml) se calienta a 90°C durante 2 días. Una vez completa la reacción, el disolvente se elimina por destilación y el residuo se recoge en bicarbonato de sodio acuoso 1M y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 25% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (7,36 g, 25,0 mmol, 55%).

30

d) Síntesis de ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

Una solución de 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de etilo (7,34 g, 24,9 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1) (120 ml) se trata con una solución de cloruro de litio (3,56 g, 149,7 mmol) en agua (75 ml) y se agita a 75°C durante 18 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentra en vacío, se acidifica con ácido clorhídrico 2M, y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 30% acetato de etilo/ciclohexano) para obtener ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (2,47 g, 9,28 mmol, 37%).

35

40 e) Síntesis de amida de ácido 2-etoxi-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

A una solución de ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (0,23 g, 0,86 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añaden diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,16 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,2 g, 1,04 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agita durante 15 min a TA antes de añadir 1-amino-4,4-dimetilpentan-3-ol (0,11 g, 0,86 mmol), y la agitación continúa durante 18 h. Una vez completa la reacción, la mezcla se diluye con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso al 10%. La capa orgánica se separa y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice, 30% acetato de etilo/ciclohexano) para

45

obtener amida de ácido 2-etoxi-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 8) (0,22 g, 0,58 mmol, 67%). $[M+H]^+$ 380,3.

Experimentos farmacológicos

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

5 La modulación del estado de apertura de KCNQ (y en consecuencia el potencial de tensión de una célula) mediante compuestos de ensayo, tales como compuestos de acuerdo con la presente invención, resulta en un aumento o una reducción de la cantidad de colorante sensible a la tensión en el citoplasma de las células ensayadas. Estos colorantes sensibles a la tensión son colorantes fluorescentes y, por tanto, forman el enlace entre el potencial celular influido por modulación de KCNQ y la intensidad de fluorescencia. Un
10 agonista de KCNQ conduce a una apertura del canal, flujo de potasio y colorante, una hiperpolarización subsiguiente y una reducción de la intensidad de fluorescencia interior en un protocolo cinético. Si se aplica un salto iónico mediante despolarización de KCl, los agonistas de KCNQ aumentan el valor $\Delta F/F$. Un antagonista actúa a la inversa, respectivamente.

15 La 'EC₅₀ de fluorimetría' es la concentración efectiva máxima media (EC₅₀), en la que la concentración de un fármaco/compuesto induce una respuesta a medio camino entre la línea de base y el efecto meseta máximo. Dicho de otro modo, dicho valor representa la concentración de un compuesto con la que se observa un 50% de su efecto máximo en el ensayo fluorimétrico si la concentración de sustancia se representa en un gráfico en función de los valores $\Delta F/F$ correspondientes (cuyo método de cálculo se describe más abajo). Por tanto, la 'EC₅₀ de fluorimetría' es una medida de la potencia del compuesto. La eficacia del compuesto se refleja
20 mediante "eficacia % fluorimetría" ('% eficacia') y se refiere a la respuesta máxima alcanzable mediante el compuesto de ensayo, es decir, el efecto meseta. Este efecto meseta del fármaco está relacionado con el efecto meseta que se puede lograr aplicando una concentración saturada de un compuesto de referencia, por ejemplo Retigabina (50 μ M), en pocillos independientes de la misma placa o serie experimental. Un compuesto que presenta una eficacia de un 100% es tan eficaz como el compuesto de referencia (Retigabina) con una concentración saturada. Este método de cálculo de '% eficacia' se introdujo para
25 normalizar los valores $\Delta F/F$ de diferentes experimentos con un compuesto comparador común y hacer que los efectos de los fármacos de ensayo sean comparables.

30 Se cultivan células CHO-K1 humanas que expresan los canales KCNQ2/3 de forma adherente a 37°C, 5% CO₂ y una humedad 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.

35 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)
40 se siembran 20.000 - 30.000 células/pocillo/100 μ l. 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 95%.

45 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 μ l de tampón ES y luego se cargan durante 45 minutos a temperatura ambiente en 100 μ l de solución de colorante en la oscuridad.

50 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 μ l de las sustancias de ensayo en las concentraciones deseadas, o 50 μ l del tampón ES para control, se disponen en los pocillos 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
55 fluorescencia del colorante durante 5 minutos y de este modo se determina el valor de fluorescencia F₁ de cada pocillo en un momento específico e invariable. A continuación se añaden a cada pocillo 15 μ l de una

solución de KCl (concentración final de iones de 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.

- 5 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:

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

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

- 10 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 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™).

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

- 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 un limitador 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 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 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 [%]):
- 35

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

- 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 del 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 logarítmicamente, 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).

Datos farmacológicos

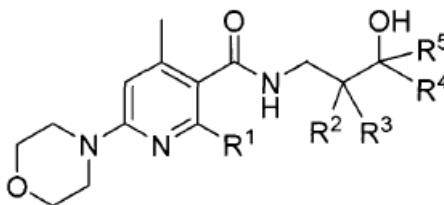
Los efectos farmacológicos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinaron tal como se describe más arriba (Experimentos farmacológicos, métodos I y II, respectivamente). Los datos farmacológicos correspondientes se resumen en la *Tabla 1*.

15 *Tabla 1*

Ej.	Fluorimetría % de eficacia (retigabina = 100%)	Fluorimetría EC_{50} / IC_{50} [nM]	<i>Tail flick</i> de baja intensidad, rata, peroral, ED_{50} o MPE (dosis) [mg/kg]
1	237	529	
1a	242	961	
1b	224	318	100 (10)
2	245	483	67 (10)
3	99	8545	
5	230	156	
5a	239	431	
5b	239	94	
6	150	1987	
6a	206	1093	
6b	149	3915	
7	243	185	
8	231	252	

Reivindicaciones

1. Compuesto sustituido de fórmula general (I),



(I),

donde

5 R^1 representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido; un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, y en cada caso puenteado opcionalmente a través de un grupo alifático(C₁₋₄), que a su vez puede no estar sustituido o estar mono- o polisustituido;

10 o representa OR⁶, donde R⁶ representa un residuo alifático(C₁₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido;

15 R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

20 R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^4 y/o R^5 representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

o

25 R^2 y R^3

y/o R^4 y R^5

en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;

30 y los sustituyentes restantes respectivos de R^2 y R^3 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

35 y los sustituyentes restantes respectivos de R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que, si R^4 y/o R^5 representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

40

o

R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;

5 y R³ representa H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F; OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido;

10 y R⁵ representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido; o un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

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

15 donde el "residuo cicloalifático" y el "residuo heterocicloalifático" pueden ser en cada caso saturados o insaturados;

20 donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático" y "residuo alifático" se refiere, en relación con los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, un residuo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoS(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), un residuo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, CHO, COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

30 donde el concepto "mono- o polisustituido" con respecto a un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" se refiere, en relación con los residuos correspondientes, a la sustitución 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, un residuo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoC(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo N(alifático(C₁₋₄))-residuoS(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄), un residuo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-N(alifático(C₁₋₄))₂, CN, CH₂F, CHF₂, CF₃, CHO, COOH, un residuo alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, un residuo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un residuo cicloalifático(C₃₋₆), un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), y un residuo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

45 opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o un solvato fisiológicamente aceptable, en particular un hidrato, del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

50 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)) un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

5 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo
10 consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; y pudiendo el residuo cicloalifático(C₃₋₆) estar opcionalmente puenteado 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

15 o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) en cada caso no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo
20 consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

30 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

40 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); con la
45 condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono; pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido

50 o

R² y R³

y/o R⁴ y R⁵

en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en

5 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄), pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

15 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

25 y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

30 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono; pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

o

40 R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo 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, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

45 y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; CN; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; SCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

55 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un

residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

5 y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) no estar sustituido o estar mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo 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, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono; pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

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

20 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

30 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

35 o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.

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

45 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

50 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-

- alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;
- o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(alifático(C₁₋₄)), un residuo N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, un residuo O-alifático(C₁₋₄), OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)-alifático(C₁₋₄), un residuo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CN y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido.
- 5
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque
- 10 R¹ representa un residuo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 15
- o representa OR⁶, donde R⁶ 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, Br, I, OH y un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque
- 20 R¹ representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), etenilo o propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃);
- ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- o representa OR⁶, donde R⁶ representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, y CH(OH)CH₂OH.
- 25
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque
- R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; OCH₂F, OCHF₂; OCF₃; un residuo alifático(C₁₋₄), o un residuo O-alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 30
- o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;
- 35
- R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 40
- o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a
- 45

6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

o

R^2 y R^3

5 y/o R^4 y R^5 ,

en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C_{3-10}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C_{1-4}), CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

10

y los sustituyentes restantes respectivos de R^2 y R^3 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; OH; OCH_2F , $OCHF_2$; OCF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}) o un residuo O-alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

15

o representan un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C_{3-6}), 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 residuo O-alifático(C_{1-4}), CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido; a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

20

y los sustituyentes restantes respectivos de R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo alifático(C_{1-4}) 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 residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

30

o representan un residuo cicloalifático(C_{3-6}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C_{3-6}), 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 residuo O-alifático(C_{1-4}), CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 y un residuo alifático(C_{1-4}); con la condición de que, si R^4 y/o R^5 representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono; pudiendo el residuo 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 y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

35

o

R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C_{3-10}) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C_{1-4}), CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 y un residuo alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

45

y el sustituyente R^3 restante representa H; F; Cl; Br; I; CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ; OH; OCH_2F , $OCHF_2$; OCF_3 ; un residuo alifático(C_{1-4}) o un residuo O-alifático(C_{1-4}); pudiendo el residuo 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, y un residuo O-alifático(C_{1-4}) no sustituido;

50

5 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

10 y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); pudiendo el residuo alifático(C₁₋₄) 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

15 o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), 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 residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono; pudiendo el residuo 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 residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido;

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

20 R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

25 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

30 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido; con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;

o

R² y R³

y/o R⁴ y R⁵, preferentemente R² y R³ o R⁴ y R⁵,

35 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

40 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

45 o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;

- o representan un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido; con la condición de que, si R⁴ y/o R⁵ representa(n) un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono;
- 5 o
- R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un residuo 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, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄), CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;
- 10 y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; CH₂F; CHF₂; CF₃; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) o un residuo O-alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;
- o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido;
- 15 y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄); y en cada caso el residuo alifático(C₁₋₄) no está sustituido;
- o representa un residuo cicloalifático(C₃₋₆) o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente un residuo cicloalifático(C₃₋₆), en cada caso no sustituido; con la condición de que, si R⁵ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está unido a través de un átomo de carbono.
- 20
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque
- R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido, o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;
- 25 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- o
- R² y R³
- o R⁴ y R⁵
- 30 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 35 y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido, o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; a condición de que al menos uno de R² y R³ represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;
- y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 40 o
- R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CH₂F, CHF₂, CF₃ y un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido;
- 45 y el sustituyente R³ restante representa H; F; Cl; Br; I; OH; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido o un residuo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; y el sustituyente R⁵ restante representa H; CH₂F; CHF₂; CF₃; un residuo alifático(C₁₋₄) no sustituido.

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

5 R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, OCH_3 u OCH_2CH_3 , a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ;

O

10 R^2 y R^3

o R^4 y R^5

15 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo C_{3-6} cicloalifático seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

20 y los sustituyentes restantes respectivos de R^2 y R^3 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, OCH_3 u OCH_2CH_3 , a condición de que al menos uno de R^2 y R^3 represente H o esté unido a través de un átomo de carbono;

y los sustituyentes restantes respectivos de R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 ;

o

25 R^2 y R^4 , junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo C_{3-6} cicloalifático seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 y OCH_2CH_3 ;

30 y el sustituyente restante respectivo de R^3 representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, OCH_3 u OCH_2CH_3 ;

35 y el sustituyente restante respectivo R^5 representa H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, $CH_2-CH(CH_3)(C_2H_5)$, $C(CH_3)_2(C_2H_5)$, CH_2F ; CHF_2 ; CF_3 .

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

R^1 representa etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o representa OR^6 , donde R^6 representa metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;

40 R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o terc-butilo;

R^4 y R^5 representan, independientemente entre sí, H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH_2F , CHF_2 , o CF_3 ;

o

45 R^2 y R^3 o R^4 y R^5

- 5 en parejas, en cada caso independientemente entre sí, junto con el átomo de carbono que los conecta, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₆) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃ y OCH₂CH₃;
- y los sustituyentes restantes respectivos de R² y R³ representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo;
- y los sustituyentes restantes respectivos de R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, H; metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂F; CHF₂; CF₃;
- 10 o
- R² y R⁴, junto con los átomos de carbono que los conectan, forman un residuo cicloalifático(C₃₋₆) seleccionado entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo consistente en OH, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃ y OCH₂CH₃;
- 15 y R³ representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; y R⁵ representa H; metilo; etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂F, CHF₂, o CF₃.
- 20 **12.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre el grupo que comprende
- 1 amida de ácido 2-ciclopropil-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 2 amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 25 3 amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 4 amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(2-hidroxiciclopentil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 30 5 amida de ácido N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 6 amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butil)piridin-3-carboxílico;
- 7 amida de ácido N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico; y
- 8 amida de ácido 2-etoxi-N-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico,
- 35 opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 40 **13.** Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en particular un hidrato, del mismo, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
- 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 en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K⁺ KCNQ2/3.
- 45 **15.** Composición según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones y/o enfermedades seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en 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.