

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 899**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2011 PCT/EP2011/005265**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12052167**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11778520 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2630123**

54 Título: **6-Amino-nicotinamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

20.10.2010 EP 10013811

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

20.08.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 678 899 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-Amino-nicotinamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a 6-amino-nicotinamidas sustituidas, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también al uso de estos compuestos en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y de otras enfermedades y/o trastornos.

10 El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, es de gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad urgente de acción para un tratamiento orientado a estados de dolor crónicos y no crónicos adecuado para el paciente, entendiéndose con ello un tratamiento exitoso del dolor y satisfactorio para el paciente, también se pone de manifiesto en el gran número de trabajos científicos que se han publicado recientemente en el campo de la analgesia aplicada y de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Una característica fisiopatológica del dolor crónico es la sobreexcitación de las neuronas. La excitabilidad neuronal está influenciada decisivamente por la actividad de los canales de K^+ , ya que éstos determinan decisivamente el potencial de membrana en reposo de la célula y, por tanto, el umbral de excitabilidad. Los canales heteroméricos de K^+ del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en las neuronas de distintas regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y periférico (ganglios de la raíz dorsal) y regulan su excitabilidad. La activación de los canales de K^+ KCNQ2/3 conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y, acompañando a ésta, a una disminución de la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas que expresan KCNQ2/3 de los ganglios de la raíz dorsal están involucradas en la transmisión de los estímulos nociceptivos de la periferia en la médula espinal (Passmore et al, J. Neurosci 2003; 23 (18): 7227-36).

En consecuencia, ha sido posible detectar una actividad analgésica en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio por el agonista de KCNQ2/3 retigabina (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3): 109-16; Dost et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390).

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

30 Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es una diana adecuada para la terapia de un gran número de enfermedades adicionales, por ejemplo migraña (US2002/0128277), enfermedades cognitivas (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), ansiedad (Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469; Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81; Miceli et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74), incontinencia urinaria (Streng et al., J Urol 2004; 172: 2054-2058), dependencia (Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88), trastornos maniacos/bipolares (Dencker et al., Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53) y discinesias asociadas a distonía (Richter et al., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

35 Son conocidos, por ejemplo de la técnica anterior, compuestos sustituidos que tienen afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3 (WO 2008/046582, WO 2010/046108, WO 2010/102809 y WO 2002/066036).

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.

40 Existe una demanda de otros compuestos que tengan propiedades comparables o mejores, no sólo con respecto a la afinidad de los canales de K^+ KCNQ2/3 *per se* (*potencia, eficacia*).

45 Por tanto, puede ser ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medio acuoso o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto beneficioso sobre la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico); lo que puede conducir a un mejor periodo de eficacia, por ejemplo. Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras, que están implicadas en la ingestión y la excreción de composiciones farmacéuticas, también es para ser considerada como una indicación de la biodisponibilidad mejorada y en la mayoría de las interacciones bajas de las composiciones farmacéuticas. Además, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y la excreción de composiciones farmacéuticas también deben ser lo menores posible, ya que estos resultados de ensayo también sugieren que en su mayoría son de esperar interacciones bajas o ninguna interacción en absoluto de las composiciones farmacéuticas.

50 Además, puede ser ventajoso si los compuestos muestran una alta selectividad hacia otros receptores de la familia KCNQ (*especificidad*), por ejemplo hacia KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede tener un efecto positivo en el perfil de efectos secundarios: por ejemplo, se sabe que los compuestos que (también) tienen una afinidad con KCNQ1 es probable que tengan un potencial de efectos secundarios cardiacos. Por tanto, una alta selectividad hacia KCNQ1 puede ser deseable. Sin embargo, también puede ser ventajoso para los compuestos que muestren una alta selectividad hacia otros receptores. Por ejemplo, puede ser ventajoso para los compuestos que muestren una afinidad baja por el

canal de iones hERG o el canal de iones de calcio tipo L (sitio de enlace a fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina), ya que se sabe que estos receptores tienen posiblemente un potencial de efectos secundarios cardiacos. Además, una mejor selectividad hacia el enlace a otras proteínas endógenas (es decir, receptores o enzimas) puede dar como resultado un mejor perfil de efectos secundarios y, por consiguiente, una mejor tolerancia.

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

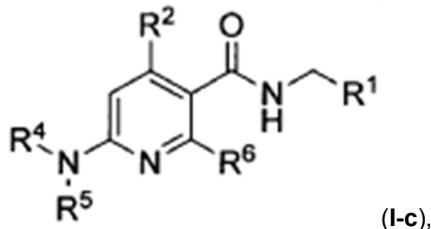
Así, un objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. Estos compuestos deben ser adecuados en particular como ingredientes farmacológicos activos en composiciones farmacéuticas, preferentemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3.

10 Este objeto se consigue mediante la materia aquí descrita.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos sustituidos de la fórmula general (I-c) dada a continuación son adecuados para el tratamiento del dolor. También se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos sustituidos de la fórmula general (I-c) dada a continuación también tienen una excelente afinidad por el canal de K⁺ KCNQ2/3 y, por tanto, son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3. Los compuestos sustituidos entonces actúan como moduladores, es decir agonistas o antagonistas, del canal de K⁺ KCNQ2/3.

En la WO2010/102809 A1 se describen diferentes nicotinamidas muy distintas por su afinidad con el canal de K⁺ KCNQ2/3.

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



20

donde R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido;

25

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ o OCH₃;

R⁴ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un puente, preferentemente en cada caso unido mediante puente, de un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido;

30

con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o un heteroarilo, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o el heteroarilo se enlaza vía un átomo de carbono;

35 R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido;

o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido, que opcionalmente puede estar condensado con un arilo o heteroarilo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo y tienilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos;

40

R⁶ representa un grupo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido; donde al menos un sustituyente se selecciona del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido; o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, CF₃, un grupo alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está

45

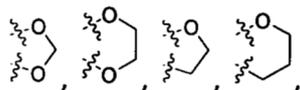
sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros puede estar en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁) no sustituido;

5 con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está enlazado vía un átomo de carbono, donde el "grupo alifático" y el "residuo alifático" en cada caso puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; donde el "grupo cicloalifático" y el "grupo heterocicloalifático" en cada caso puede ser saturado o insaturado,

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

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

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

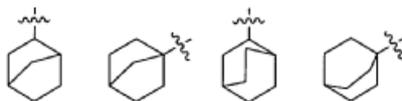


25 NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, un grupo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, un grupo O-alifático(C₁₋₄), un grupo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un grupo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, un grupo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y un grupo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

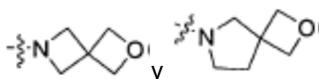
30 en forma de compuestos libres, de racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

35 En el sentido de esta invención, los términos "grupo alifático(C₁₋₁₀)", "grupo alifático(C₂₋₁₀)", "grupo alifático(C₁₋₈)", "grupo alifático(C₁₋₆)" y "grupo alifático(C₁₋₄)" y "grupo alifático(C₁₋₂)" comprenden grupos hidrocarburo alifáticos acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser lineales o ramificados y también no sustituidos o mono- o polisustituidos, que contienen de 1 a 10, o de 2 a 10, o de 1 a 8, o de 1 a 6, o de 1 a 4 o de 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente, es decir alcanilos(C₁₋₁₀), alquencilos(C₂₋₁₀) y alquinilos(C₂₋₁₀), así como alcanilos(C₂₋₁₀), alcanilos(C₁₋₈), alquencilos(C₂₋₈) y alquinilos(C₂₋₈), alcanilos(C₁₋₆), alquencilos(C₂₋₆) y alquinilos(C₂₋₆), alcanilos(C₁₋₄), alquencilos(C₂₋₄) y alquinilos(C₂₋₄), alcanilos(C₁₋₂), alquencilos(C₂) y alquinilos(C₂), respectivamente. En este caso, los alquencilos comprenden al menos un doble enlace C-C (un enlace C=C) y los alquinilos comprenden al menos un triple enlace C-C (un enlace C≡C). Preferentemente, los grupos alifáticos se seleccionan del grupo consistente en grupos alcanilo (alquilo) y alquencilo, en especial son grupos alcanilo. Los grupos alcanilo(C₁₋₁₀) preferentes se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los grupos alcanilo(C₂₋₁₀) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los grupos alcanilo(C₁₋₈) preferentes se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los grupos alcanilo(C₁₋₆) preferentes se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Los grupos alcanilo(C₁₋₄) preferentes se seleccionan del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Los grupos alquencilo(C₂₋₁₀) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo. Los grupos alquencilo(C₂₋₈) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo,

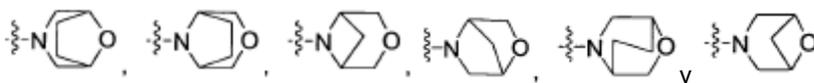
- 5 pentenilo, hexenilo heptenilo y octenilo. Los grupos alquenoilo(C₂₋₆) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alquenoilo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃) y butenilo. Los grupos alquinoilo(C₂₋₁₀) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Los grupos alquinoilo(C₂₋₈) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Los grupos alquinoilo(C₂₋₆) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquinoilo(C₂₋₄) preferentes se seleccionan del grupo consistente en etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃) y butinilo.
- 10 Para los fines de esta invención, los términos “grupo cicloalifático(C₃₋₆)” y “grupo cicloalifático(C₃₋₁₀)” significan hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, respectivamente, donde los hidrocarburos en cada caso pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono- o polisustituidos. Los grupos cicloalifáticos se pueden enlazar a la estructura general de clase superior respectiva por cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo cicloalifático. Los grupos cicloalifáticos también
- 15 pueden estar condensados con otros sistemas de anillo, saturados, insaturados (parcialmente), (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir con grupos arilo o heteroarilo, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, que a su vez pueden ser no sustituidos o mono- o polisustituidos. El grupo cicloalifático (C₃₋₁₀) además puede estar unido en puente de manera sencilla o múltiple, por ejemplo en el caso de adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos cicloalifáticos(C₃₋₁₀) preferentes se seleccionan del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo
- 20



- , ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos cicloalifáticos(C₃₋₆) preferentes se seleccionan del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- 25 Para los fines de esta invención, los términos “grupo heterocicloalifático de 3-6 miembros”, “grupo heterocicloalifático de 4-7 miembros” y “grupo heterocicloalifático de 3-10 miembros” significan grupos heterocicloalifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen 3-6, es decir 3, 4, 5 ó 6 miembros en el anillo, y 4-7, es decir 4, 5, 6 ó 7 miembros en el anillo, y 3-10, es decir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros en el anillo, respectivamente, donde en cada caso al menos uno, si es apropiado también dos o tres átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí, del grupo consistente en O, S, S(=O)₂, N, NH y N(alquilo(C₁₋₃)), preferentemente N(CH₃), pudiendo estar los miembros del anillo no sustituidos o mono- o polisustituidos. El grupo heterocicloalifático se puede enlazar a la estructura general de clase superior por cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo heterocicloalifático, si no se indica de otra manera. Los grupos heterocicloalifáticos también
- 30 pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, insaturados (parcialmente) (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir con grupos arilo o heteroarilo, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, los cuales a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos. El término “condensado” opcionalmente también incluye espirociclos, es decir al menos un sistema de anillo bicíclico donde el grupo heterocicloalifático se conecta sólo a través de un (espiro)átomo con otro sistema de anillo saturado, insaturado (parcialmente) (hetero)cicloalifático o aromático o heteroaromático. Ejemplos de tales espirociclos son
- 35



- 40 El grupo heterocicloalifático opcionalmente también puede unirse en puente de manera sencilla o múltiple con un grupo alifático(C₁ o C₂) tal como, por ejemplo, en el caso de



- Los grupos heterocicloalifáticos preferentes se seleccionan del grupo consistente en azetidínulo, aziridinilo, azepanilo, azocanilo, diazepanilo, ditiolanilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dioxepanilo, dihidroindenilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisindolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxetanilo, oxazepanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbónulo, tetrahidroisoxazolo-piridinilo, tiazolidinilo, tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, octahidropirrolilo[1,2-a]pirazinilo y tiomorfolinilo. Grupos heterocicloalifáticos especialmente preferentes son pirrolidinilo, piperidinilo, oxazepanilo, azetidínulo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, y dihidroisindolilo. Grupos heterocicloalifáticos especialmente preferentes son pirrolidinilo, piperidinilo, oxazepanilo, azetidínulo, tetrahidroquinolinilo,
- 50

tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo y dihidroisoindolilo.

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

Para los fines de esta invención, el término "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo, si es apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde cada uno de los heteroátomos se selecciona independientemente entre sí del grupo S, N y O y el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; en el caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general de clase superior se puede llevar a cabo por cualquier miembro del anillo deseado y posible del grupo heteroarilo. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico de hasta 14 miembros de anillo, donde el sistema de anillo puede estar formado con otros anillos saturados, insaturados (parcialmente), (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir con un grupo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, los cuales a su vez pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos. Es preferible que el grupo heteroarilo se seleccione del 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, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo son particularmente preferentes.

Para fines de la invención, los términos "arilo, heteroarilo, grupo heterocicloalifático o grupo cicloalifático unido en puente por un grupo alifático(C₁₋₄) o por un grupo alifático(C₁₋₈)" significan que las expresiones "grupo arilo, heteroarilo, heterocicloalifático y cicloalifático" tienen los significados definidos anteriormente y se unen a la estructura general de clase superior respectiva por un grupo alifático(C₁₋₄) o por un grupo alifático(C₁₋₈), respectivamente. Los grupos alifático(C₁₋₄) y alifático(C₁₋₈) en todos los casos pueden ser lineales o ramificados, no sustituidos o mono- o polisustituidos. El grupo alifático(C₁₋₄) en todos los casos puede ser además saturado o insaturado, es decir puede ser un grupo alquileo(C₁₋₄), alqueniлено(C₂₋₄) o alquinileno(C₂₋₄). Lo mismo se aplica al grupo alifático(C₁₋₈), es decir un grupo alifático(C₁₋₈) en todos los casos puede ser además saturado o insaturado, es decir puede ser un grupo alquileo(C₁₋₈), alqueniлено(C₂₋₈) o alquinileno(C₂₋₈). Preferentemente, el grupo alifático(C₁₋₄) es un grupo alquileo(C₁₋₄) o alqueniлено(C₂₋₄), en especial un grupo alquileo(C₁₋₄). Preferentemente, el grupo alifático(C₁₋₈) es un grupo alquileo(C₁₋₈) o alqueniлено(C₂₋₈), en particular un grupo alquileo(C₁₋₈). Los grupos alquileo(C₁₋₄) preferidos se seleccionan del 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)-. Los grupos alqueniлено(C₂₋₄) preferidos se seleccionan del 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-. Los grupos alquinileno(C₂₋₄) preferidos se seleccionan del 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-. Los grupos alquileo(C₁₋₈) preferidos se seleccionan del 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-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂- y -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-. Los grupos alqueniлено(C₂₋₈) preferidos se seleccionan del grupo consistente en -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH-CH₂-CH₂- y -CH=CH-CH-CH-CH₂-CH₂-. Los grupos alquinileno(C₂₋₈) preferidos se seleccionan del grupo consistente en -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH₂- y -C≡C-CH₂-C≡C-.

En relación a "grupo alifático" y "residuo alifático" el término "mono- o polisustituido" se refiere en el sentido de esta invención, con respecto a los grupos o grupos correspondientes, a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente del otro, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, un grupo O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆),

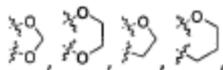
heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término “polisustituido” con respecto a los residuos y grupos polisustituídos incluye la polisustitución de estos residuos y grupos ya sea en átomos diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo trisustituídos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF₃ o CH₂CF₃, o en varios, como en el caso de CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. En su caso, un sustituyente puede estar por su parte a su vez mono- o polisustituido. La sustitución múltiple puede llevarse a cabo usando los mismos o diferentes sustituyentes.

Con respecto a “grupo cicloalifático” y “grupo heterocicloalifático” el término “mono- o polisustituido” se refiere en el sentido de esta invención, con respecto a los grupos correspondientes, a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente del otro, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, un grupo alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂. El término “polisustituido” con respecto a los residuos y grupos polisustituídos incluye la polisustitución de estos residuos y grupos ya sea en diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo disustituido en el mismo átomo de carbono, como en el caso de 1,1-difluorociclohexilo, o en varios, como en el caso de 1-cloro-3-fluorociclohexilo. En su caso, un sustituyente por su parte puede a su vez estar mono- o polisustituido. La sustitución múltiple puede llevarse a cabo usando los mismos o diferentes sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos de un “residuo alifático” y “grupo alifático” se seleccionan del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄))₂ y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

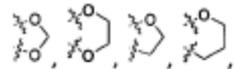
Los sustituyentes preferidos de “grupo cicloalifático” y “grupo heterocicloalifático” se seleccionan del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

Con respecto a “arilo” y “heteroarilo”, el término “mono- o polisustituido” se refiere en el sentido de esta invención a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente del otro, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,



NH(alifático(C₁₋₄)), NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂ en uno, o si es apropiado, diferentes átomos, donde, en su caso, un sustituyente por su parte a su vez puede estar mono- o polisustituido. La sustitución múltiple se lleva a cabo empleando los mismos o diferentes sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos de “arilo” y “heteroarilo” se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂



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

Los compuestos según la invención se definen por sus sustituyentes, por ejemplo por R¹ y R² (sustituyentes de primera generación), los cuales, por su parte, si es apropiado, están sustituidos (sustituyentes de segunda generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes por su parte pueden estar resustituídos (sustituyentes de tercera generación). Si, por ejemplo, R¹ = grupo alifático(C₁₋₁₀) (sustituyente de primera generación),

entonces el grupo alifático(C₁₋₁₀) por su parte puede estar sustituido, por ejemplo con un grupo NH-alifático(C₁₋₄) (sustituyente de segunda generación). Esto produce el grupo funcional R¹ = alifático(C₁₋₁₀)-NH-alifático(C₁₋₄). El NH-alifático(C₁₋₄) entonces por su parte puede estar resustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de tercera generación). En general, esto produce el grupo funcional R¹ = alifático(C₁₋₁₀)-NH-alifático(C₁₋₄) donde el grupo alifático(C₁₋₄) del NH-alifático(C₁₋₄) está sustituido con Cl.

Sin embargo, en una realización preferida, los sustituyentes de tercera generación pueden no estar resustituidos, es decir entonces no existen sustituyentes de cuarta generación.

En otra realización preferida, los sustituyentes de segunda generación pueden no estar resustituidos, es decir no hay sustituyentes de tercera generación. En otras palabras, en esta realización, en el caso de la fórmula general (Ic), por ejemplo los grupos funcionales para R¹ a R⁶ en cada caso, si es apropiado, pueden estar sustituidos; sin embargo, los sustituyentes respectivos entonces pueden no estar resustituidos.

En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que son o llevan un grupo arilo o heteroarilo, respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido, o que forman, junto con el o los átomos de carbono o el o los heteroátomos que los conectan como miembro del anillo o como miembros del anillo, un anillo, por ejemplo arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido. Ambos grupos arilo o heteroarilo y los sistemas de anillo (hetero)aromático así formados, si es apropiado, pueden estar condensados con un grupo cicloalifático, preferentemente un cicloalifático(C₃₋₆), o con un grupo heterocicloalifático, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, o con arilo o heteroarilo, por ejemplo con un grupo cicloalifático(C₃₋₆) tal como ciclohexilo, o con un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros tal como morfolinilo, o un arilo tal como fenilo, o un heteroarilo tal como piridilo, donde los grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos, los grupos arilo o heteroarilo así condensados, por su parte, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos.

En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que son o llevan un grupo cicloalifático o heterocicloalifático, respectivamente, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, o que forman, junto con el o los átomos de carbono o el o los heteroátomos que los conectan, como miembro de anillo o como miembros de anillo, un anillo, por ejemplo un sistema de anillo cicloalifático o heterocicloalifático. Ambos sistemas de anillo cicloalifático o heterocicloalifático y los sistemas de anillo (hetero)cicloalifático así formados, si es apropiado, pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, preferentemente seleccionado del grupo consistente en fenilo, piridilo y tienilo, o con un grupo cicloalifático, preferentemente un grupo cicloalifático(C₃₋₆), o un grupo heterocicloalifático, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, por ejemplo con un arilo tal como fenilo o con un heteroarilo tal como piridilo o con un grupo cicloalifático tal como ciclohexilo o con un grupo heterocicloalifático tal como morfolinilo, donde los grupos arilo o heteroarilo o los grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos así condensados, por su parte, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos.

Dentro del alcance de la presente invención, el símbolo



usado en las fórmulas denota un enlace de un grupo correspondiente a la estructura general de clase superior respectiva.

Si un grupo está presente varias veces dentro de una molécula, entonces este grupo puede tener diferentes significados para varios sustituyentes respectivos: si, por ejemplo, tanto R² como R³ denotan un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, entonces el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros por ejemplo puede representar morfolinilo para R² y piperazinilo para R³.

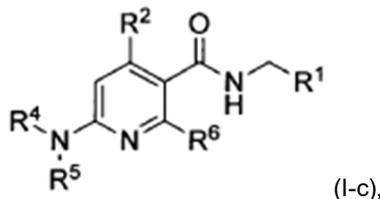
En el sentido de esta invención, el término "sales de ácidos fisiológicamente aceptables" se refiere a sales del ingrediente activo respectivo con ácidos orgánicos o inorgánicos que son fisiológicamente aceptables - en particular cuando se usan en seres humanos y/u otros mamíferos. El clorhidrato es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

En el sentido de esta invención, el término "sales de bases fisiológicamente aceptables" se refiere a sales del compuesto respectivo según la invención - como un anión, por ejemplo, por desprotonación de un grupo funcional adecuado - con al menos un catión o base - preferentemente con al menos un catión inorgánico - que son fisiológicamente aceptables - en particular cuando se usan en seres humanos y/u otros mamíferos. Son particularmente preferentes sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de (mono-) o (di)sodio, (mono-) o (di)potasio, magnesio o calcio, pero también sales de amonio [NH_xR_{4-x}], donde x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un grupo alifático(C₁₋₄) lineal o ramificado.

También es particularmente preferente un compuesto según la fórmula general (I-c) donde los radicales particulares R¹-R⁶ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas.

En otra realización particularmente preferida del compuesto según la fórmula general (I-c), los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas, con la condición de que R¹ comprende al menos 4 átomos seleccionados del grupo consistente en carbono y heteroátomos, preferentemente al menos 4 átomos seleccionados del grupo consistente en átomos de carbono y heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

La presente invención también se refiere a un compuesto sustituido de fórmula general (I-c),



donde

R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido en puente por un grupo alifático(C₁₋₈) el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido en puente por un grupo alifático(C₁₋₈) el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido;

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ u O-CH₃;

R⁴ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido en puente por un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido en puente, preferentemente en cada caso unido en puente por un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o un heteroarilo, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o el heteroarilo se enlaza por medio de un átomo de carbono;

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido; o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido,

R⁶ representa un grupo alifático(C₂₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido; o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, CF₃ y alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso puede estar opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁) no sustituido; con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros se enlaza por medio de un átomo de carbono,

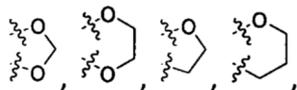
donde el "grupo alifático" y "residuo alifático" en cada caso puede ser lineal o ramificado, saturados o insaturados,

donde el "grupo cicloalifático" y el "grupo heterocicloalifático" en cada caso puede ser saturados o insaturados,

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

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

donde "mono- o polisustituido" con respecto a "arilo" y a "heteroarilo" se refiere, con respecto a los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente del otro por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,

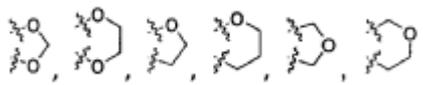


5 NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)O, C(=O)OH, alifático(C₁₋₄), C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

10 en forma de compuestos libres, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I-c), los sustituyentes preferidos del "grupo cicloalifático" y del "grupo heterocicloalifático" se seleccionan del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un grupo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, CH₂-CF₃, C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I-c), los sustituyentes preferidos de "arilo" y "heteroarilo" se seleccionan del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,



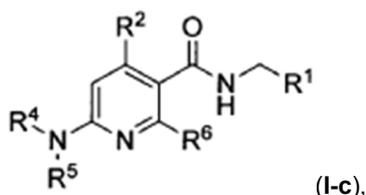
25 NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCFH₂, OCF₂H, OCF₃, O-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CF₂H, CHF₂, alifático(C₁₋₄), CH₂OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OH, C₂H₄-OCH₃, C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, CONH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)), C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂, arilo, preferentemente fenilo, o bencilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, C₂H₅, isopropilo, ter-butilo, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, O-CH₃, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, S-CH₃, SCF₃, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂, N(CH₃)(C₂H₅) y N(C₂H₅)₂, heteroarilo, preferentemente piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, C₂H₅, isopropilo, ter-butilo, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, O-CH₃, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, S-CH₃, SCF₃, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂, N(CH₃)(C₂H₅) y N(C₂H₅)₂.

35 En otra realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), los grupos particulares R¹-R⁵ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos según la invención y sus realizaciones preferidas y

R⁶ representa un grupo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido; o un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁), OCF₃, CF₃ y alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros puede opcionalmente en cada caso estar unido mediante un puente alifático(C₁) no sustituido.

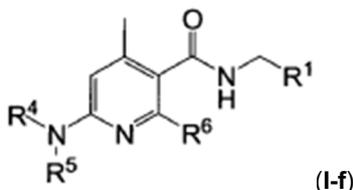
45 con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros se enlaza por un átomo de carbono.

El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) tiene la fórmula general (I-c),



donde los grupos particulares R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas.

5 Otra realización preferida del compuesto según la fórmula general (I-c) tiene la fórmula general (I-f),



donde los grupos particulares R^1 , R^4 , R^5 y R^6 , respectivamente, tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas.

10 En otra realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), los grupos R^2 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferidas y R^1 representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido.

15 En el caso en que R^4 y R^5 del compuesto de la fórmula general (I-c) formen, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido, el grupo heterocicloalifático opcionalmente puede estar condensado con arilo o heteroarilo o con un grupo cicloalifático(C_{3-10}) o con un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, donde el arilo, heteroarilo, los grupos cicloalifáticos(C_{3-10}) o heterocicloalifáticos de 3 a 10 miembros así condensados, por su parte, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos. Preferentemente, dicho grupo heterocicloalifático formado por R^4 y R^5 del compuesto de fórmula general (I-c), junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, opcionalmente pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo, preferentemente seleccionado del grupo consistente en fenilo, piridilo y tienilo, así condensados, por su parte, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos.

20 Con particular preferencia, cuando R^4 y R^5 formen, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido, el grupo heterocicloalifático opcionalmente puede estar condensado con arilo o heteroarilo, preferentemente seleccionado del grupo consistente en fenilo, piridilo y tienilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos.

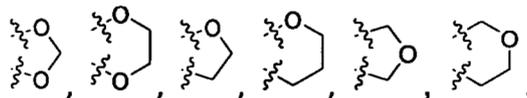
Otra realización preferida adicional de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), donde

30 R^1 denota un grupo alifático(C_{1-10}), preferentemente un grupo alifático(C_{1-8}), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH (alifático(C_{1-4})), N (alifático(C_{1-4})) $_2$, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), $S(=O)_2$ -alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH, preferentemente denota un grupo alifático(C_{1-10}), en especial un grupo alifático(C_{1-8}), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH (alifático(C_{1-4})), N (alifático(C_{1-4})) $_2$, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido,

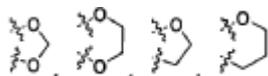
35 o denota un grupo cicloalifático(C_{3-10}) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH (alifático(C_{1-4})), N (alifático(C_{1-4})) $_2$, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}), C(=O)-OH, cicloalifático(C_{3-6}) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C_{3-6}) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , NH (alifático(C_{1-4})), N (alifático(C_{1-4})) $_2$, OH, =O, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SH, SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , CN, alifático(C_{1-4}) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C_{3-10}) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por un grupo alifático(C_{1-8}), preferentemente un grupo alifático(C_{1-4}), el cual a su vez puede estar no sustituido

o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

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



- 10 bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



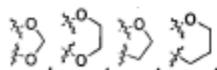
- 15 , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y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

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ u O-CH₃;

- 30 R⁴ denota un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

- 35 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está enlazado por un átomo de carbono,

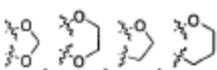
- 50 o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄),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



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

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, CF₃ y un grupo O-alifático(C₁₋₄) no sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los une, opcionalmente pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, preferentemente con fenilo o piridilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

R⁶ denota un grupo alifático(C₂₋₆), preferentemente un grupo alifático(C₂₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, donde el grupo

alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido,

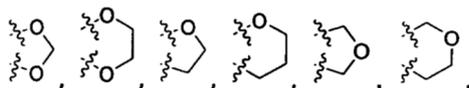
o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por medio de un grupo alifático(C₁) no sustituido, con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros se enlaza por medio de un átomo de carbono.

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

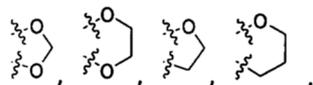
R¹ denota un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₁₀), más preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

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

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



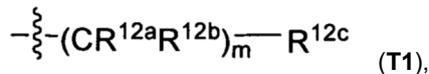
bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH,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



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

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

R¹ representa la estructura parcial (T1)



donde

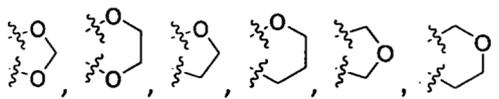
5 m denota 0, 1, 2, 3 ó 4, preferentemente denota 0, 1, 2 ó 3, más preferentemente denota 0, 1, ó 2,

R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) o C(=O)-OH, o conjuntamente denotan =O; preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, más preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O; aún más preferentemente, cada uno independientemente del otro representa H, F, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, y

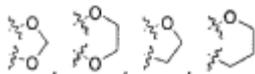
15 R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

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

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



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



40 bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, preferentemente cuando m es = 0, en donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

50 Preferentemente,

R¹ representa la estructura parcial (**T1**), donde

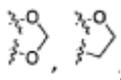
m denota 0, 1, 2 ó 3, preferentemente denota 0, 1 ó 2,

5 R^{12a} y R^{12b} cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₂), o conjuntamente denotan =O, y

R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

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

20 denota - preferentemente cuando m es 0 ó 2, más preferentemente cuando m es 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), NO₂, N(alifático(C₁₋₄))₂, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), -OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅,



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

Más preferentemente, R¹ representa la estructura parcial (**T1**), donde

m denota 0, 1, ó 2 ó 3, preferentemente denota 0, 1 ó 2,

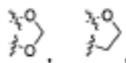
40 R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o un grupo alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, OH, O-alifático(C₁₋₂) o conjuntamente denotan =O, y

45 R^{12c} denota un grupo alifático, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄) y alifático(C₁₋₄), preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

50 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄), CF₃, y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o denota - preferentemente cuando m es 0 ó 2, más preferentemente cuando m es 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₂H, OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃,

NO₂, N(alifático(C₁₋₄))₂,



5 C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo, preferentemente denota - preferentemente cuando m es 0 ó 2, más preferentemente cuando m es 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo, donde el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo, en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

15 En una realización preferente adicional del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), el grupo R¹ representa la estructura parcial (**T1**), donde

m es 0, 1 ó 2, preferentemente 0 ó 2, más preferentemente 2, y

R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O; preferentemente H, F, OH, CH₃ o OCH₃ o conjuntamente denotan =O;

20 R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

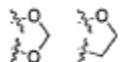
25 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o donde

m es 0 ó 2, más preferentemente 0, y

30 R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), preferentemente H, F, OH, CH₃ o OCH₃; y

R^{12c} denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, OCF₂H, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃, NO₂, N(alifático(C₁₋₄))₂,



35 CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo, preferentemente denota un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo, donde el fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃.

Preferentemente, R¹ representa la estructura parcial (**T1**), donde

m es 0, 1 ó 2, preferentemente 0 ó 2, más preferentemente 2, y

45 R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, OH, CH₃ u OCH₃ o conjuntamente denotan =O, más preferentemente H, F, OH o CH₃, aún más preferentemente H,

R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, S(=O)₂-CH₃, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente O-metilo y O-ter-butilo, y CF₃, preferentemente

50 denota un grupo alifático(C₁₋₄), preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-

alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente O-metilo y O-ter-butilo, y CF₃

o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, oxetanilo o tetrahidropirano, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente

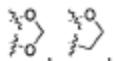
5 O-metilo y O-etilo, CF₃, y alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente metilo o etilo,

o donde

m es 0 ó 2, más preferentemente 0, y

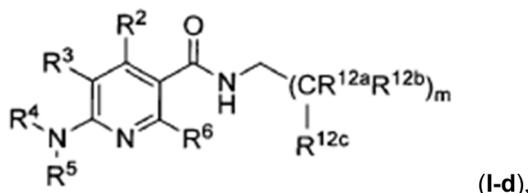
R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, OH, CH₃ o OCH₃; preferentemente H, OH o CH₃, y

10 R^{12c} denota un arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), preferentemente OCF₃, OCF₂H, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃, NO₂, N(CH₃)₂,



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

20 Se prefiere particularmente un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) que tiene la siguiente fórmula general (I-d):



25 donde R³ = H y los grupos y parámetros particulares tienen los significados aquí descritos en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y sus realizaciones preferentes.

En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), el grupo R² se selecciona del grupo consistente en CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ y O-CH₃.

En una realización preferente del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), el grupo R² denota CH₃.

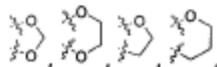
En una realización preferente adicional del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c),

30 el grupo R⁴ denota un grupo alifático(C₁₋₁₀) preferentemente un grupo alifático(C₁₋₈), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

35 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por medio de un grupo alifático(C₁₋₈), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-

alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros se enlaza por medio de un átomo de carbono,

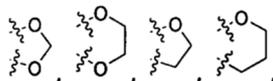
o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH,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



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

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

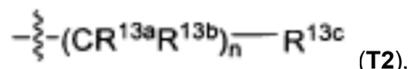
R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, no sustituido o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los conecta opcionalmente pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, preferentemente con fenilo, piridilo o tienilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el

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

- 5 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c), el grupo R⁴ representa la estructura parcial (T2)



donde

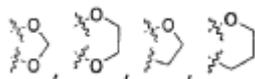
- 10 n denota 0, 1, 2, ó 3, preferentemente denota 1, 2 ó 3, más preferentemente denota 1 ó 2, aún más preferentemente denota 1,

- R^{13a} y R^{13b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) o C(=O)-OH, o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O, más preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O; aún más preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O, y

- 15 R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

- o denota - preferentemente cuando n es ≠ 0, más preferentemente cuando n es 1 - un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

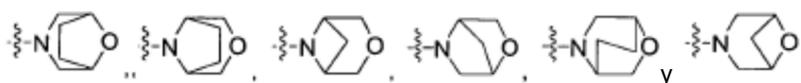
- o denota - preferentemente cuando n es ≠ 0, más preferentemente cuando n es 1, - arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



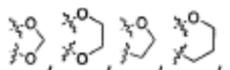
- bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

- R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

- R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno que los une un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, o preferentemente seleccionado del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



más preferentemente seleccionado del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, C(=O)-OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con arilo o heteroarilo, preferentemente con fenilo, piridilo o tienilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



bencilo, fenilo, tienilo, y piridilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o con un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente oxetaniolo u oxiraniolo, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

Preferentemente, R⁴ representa la estructura parcial (**T2**) donde

n denota 0, 1, 2, ó 3, preferentemente denota 1, 2 ó 3, más preferentemente denota 1 ó 2, aún más preferentemente denota 1,

R^{13a} y R^{13b} cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, O-alifático(C₁₋₂) o alifático(C₁₋₂) o conjuntamente denotan =O, y

R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

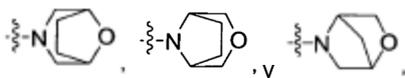
o denota - preferentemente cuando n es ≠ 0, más preferentemente cuando n es 1 - un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

o denota - preferentemente cuando n es ≠ 0, más preferentemente cuando n es 1 - arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo u oxazolilo donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

5 y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos, preferentemente no sustituidos o mono- o disustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃; donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

10 R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₆), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

15 R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno que los une un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, o preferentemente seleccionado del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



20 más preferentemente seleccionado del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, C(=O)-OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), y cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido; donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, preferentemente con fenilo o piridilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆), bencilo, fenilo, tienilo, y piridilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente pueden estar condensados con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o con un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente oxetanilo u oxiranilo, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

Más preferentemente, R⁴ representa la estructura parcial (**T2**) donde

45 n denota 0, 1, 2 ó 3, preferentemente denota 1 ó 2, más preferentemente denota 1,

R^{13a} y R^{13b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, O-alifático(C₁₋₂) o alifático(C₁₋₂) o conjuntamente denotan =O, y

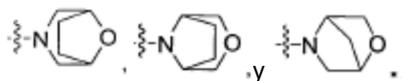
50 R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

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

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o un grupo alifático(C₁₋₄) monosustituido con O-metilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso preferentemente se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, más preferentemente del grupo consistente en metilo y etilo, o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno que los une un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente seleccionado del grupo consistente en morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, C(=O)-OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso está no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente en cada caso no sustituido; y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con fenilo o piridilo, donde los grupos fenilo o piridilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH y cicloalifático(C₃₋₆), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH; y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o con un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, preferentemente oxetanilo u oxiranilo, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅.

Aún más preferentemente, R⁴ representa la estructura parcial (**T2**) donde

n denota 0, 1, 2 ó 3, preferentemente denota 1 ó 2, más preferentemente denota 1,

R^{13a} y R^{13b} cada uno independientemente del otro representa H, F, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O; preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, CH₃ u OCH₃ o conjuntamente denotan =O;

R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

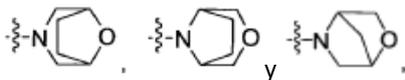
o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente seleccionado del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente seleccionado del grupo consistente en pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidropiranilo, más preferentemente tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

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

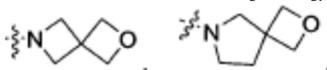
R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o un grupo alifático(C₁₋₄) monosustituido con OCH₃, preferentemente

H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo o $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{-OCH}_3$ o $\text{C}_3\text{H}_6\text{-OCH}_3$, más preferentemente H, metilo o etilo, preferentemente denota H o un grupo alifático(C_{1-4}) no sustituido, preferentemente H, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, más preferentemente H, metilo o etilo, o

- 5 R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que los une morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, octahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo,



- 10 dihidroindolinilo, o dihidroisoindolilo, preferentemente un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, o dihidroisoindolilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, C(=O)-OH , O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , SCF_3 , S-alifático(C_{1-4}), CF_3 , y alifático(C_{1-4}), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; donde el grupo alifático(C_{1-4}) en cada caso está no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, OH, =O, CF_3 y O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, preferentemente en cada caso no está sustituido.

Aún más preferentemente, R^4 representa la estructura parcial (**T2**) donde

n denota 0, 1, 2 ó 3, preferentemente denota 1 ó 2, más preferentemente denota 1,

R^{13a} y R^{13b} , cada uno independientemente del otro, representa H, F, CH_3 u OCH_3 o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H o CH_3 , más preferentemente H,

- 20 R^{13c} denota un grupo alifático(C_{1-4}), preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, y CF_3 ,

- 25 o denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidropiranilo, más preferentemente tetrahidropiranilo o morfolinilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C_{1-4}) no sustituido, CF_3 y alifático(C_{1-4}) no sustituido,

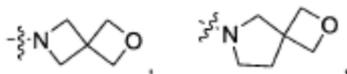
o denota arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo o piridilo, más preferentemente fenilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C_{1-4}), OCF_3 , CF_3 , CN y alifático(C_{1-4}),

- 30 R^5 denota H, metilo o etilo o $\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ o $\text{C}_3\text{H}_6\text{OCH}_3$, más preferentemente H o metilo o etilo, aún más preferentemente metilo, o

R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que los une morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



- 35 tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, octahidropirrolo[1,2a]pirazinilo,



- 40 dihidroindolinilo, o dihidroisoindolilo, preferentemente un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo o dihidroisoindolilo, más preferentemente morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, más preferentemente un morfolinilo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo o tetrahidroisoquinolinilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, C(=O)-OH , C(=O)-CH_3 , C(=O)-OCH_3 , O-metilo, O-etilo, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , metilo, CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, etilo, n-propilo, 2-propilo, ciclopropilo y ciclobutilo, preferentemente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, C(=O)-OH , O-metilo, O-etilo, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, ciclopropilo, y ciclobutilo.

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

R^6 denota un grupo alifático(C_{2-6}) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del

grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido, o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por medio de un grupo alifático(C₁) no sustituido, con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, la unión se lleva a cabo por medio de un átomo de carbono del grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros.

Aún más preferentemente,

R⁶ denota un grupo alifático(C₂₋₆), preferentemente seleccionado del grupo consistente en etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, etenilo y propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁₋₄), más preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl y O-alifático(C₁₋₄), preferentemente O-metilo, aún más preferentemente en cada caso no sustituido; donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido,

o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente seleccionado del grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferentemente seleccionado del grupo consistente en piperidinilo (preferentemente piperidin-4-ilo o piperidin-3-ilo), tetrahidrofurano y tetrahidropirano, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃ y alifático(C₁₋₄), preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), más preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl y O-alifático(C₁₋₄), preferentemente O-metilo, aún más preferentemente en cada caso no sustituido; donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido; y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso opcionalmente puede ser unido en puente por medio de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido, con la condición de que si R⁶ es un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros se enlaza por medio de un átomo de carbono.

Con total preferencia,

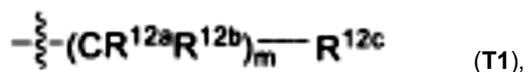
R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, etenilo o propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁₋₄), preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl y O-alifático(C₁₋₄), preferentemente O-metilo, más preferentemente en cada caso no sustituido, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido,

o denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano, preferentemente denota ciclopropilo o tetrahidropirano, más preferentemente ciclopropilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁₋₄) CF₃ y alifático(C₁₋₄), preferentemente en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl y O-alifático(C₁₋₄), preferentemente O-metilo, más preferentemente en cada caso no está sustituido; donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso no está sustituido; y donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano en cada caso pueden estar opcionalmente unidos en puente por medio de un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido, con la condición de que si R⁶ denota piperidinilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano, el piperidinilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano se enlazan por medio de un átomo de carbono.

En particular,

R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-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), CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃, C₃H₆-OCH₃, ciclopropilo, ciclobutilo o tetrahidropirano, en cada caso no sustituido.

Es particularmente preferente un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) donde R¹ representa la estructura parcial (T1),



donde

m es 0, 1 ó 2, preferentemente 0 ó 2, más preferentemente 2, y

R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, OH, CH₃ u OCH₃ o conjuntamente denotan =O, más preferentemente H, F, OH o CH₃, aún más preferentemente H,

5 R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, S(=O)₂-CH₃, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente O-metilo y O-ter-butilo, y CF₃; preferentemente denota un grupo alifático(C₁₋₄), en especial metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente O-metilo y O-ter-butilo, y CF₃,

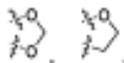
10 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente O-metilo y O-etilo, CF₃, y un alifático(C₁₋₄) no sustituido, preferentemente metilo o etilo,

o donde

m es 0 ó 2, más preferentemente 0, y

15 R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro representa, H, F, CH₃ o OCH₃; y

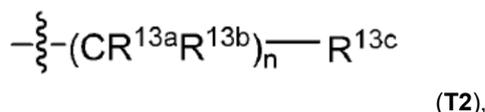
R^{12c} denota arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, OCF₂H, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃, NO₂, N(CH₃)₂,



20 CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo, preferentemente denota arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo, donde el fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido, preferentemente no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃,

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ u OCH₃,

R⁴ representa la estructura parcial (T2)



30 donde

n denota 0, 1, 2 ó 3, preferentemente denota 1 ó 2, más preferentemente denota 1,

R^{13a} y R^{13b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, CH₃ u OCH₃, o conjuntamente denotan =O, preferentemente cada uno independientemente del otro representa H o CH₃, más preferentemente H,

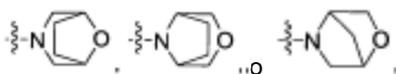
35 R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), preferentemente metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o ter-butilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido y CF₃,

40 o denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y tetrahidropiranilo, más preferentemente tetrahidropiranilo o morfolinilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y un alifático(C₁₋₄) no sustituido,

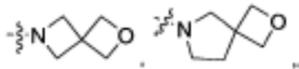
o denota un arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo o piridilo, más preferentemente fenilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),

R⁵ denota H, metilo o etilo, C₂H₄OCH₃ o C₃H₆OCH₃, más preferentemente H o metilo, aún más preferentemente metilo, o

45 R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo o dihidroisoindolilo, preferentemente un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo,



tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo,



- 5 dihidroindolinilo, o dihidroisoindolinilo, preferentemente un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, o dihidroisoindolinilo, más preferentemente morfolinilo, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo o tetrahidroisoquinolinilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, C(=O)-OH, O-metilo, O-etilo, OCF₃, SCF₃, CF₃, C(=O)-CH₃, C(=O)-OCH₃, CH₂CF₃, CH₂OH, CH₂-OCH₃, CH₂CH₂-OCH₃, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, ciclopropilo, y ciclobutilo, preferentemente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, C(=O)-OH, O-metilo, O-etilo, OCF₃, SCF₃, CF₃, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-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), CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃, C₃H₆-OCH₃, ciclopropilo, ciclobutilo o tetrahidropirranilo, en cada caso no sustituido.

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

- 15 R¹ representa fenilo o piridilo, preferentemente fenilo, en cada caso no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, y CH₃,

R² representa metilo, etilo, O-metilo,

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxazepanilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo o dihidroisoindolinilo, en cada caso no sustituido;

- 20 R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo (isopropilo), ter-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo o tetrahidropirranilo.

Son particularmente preferentes aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula general (I-c) seleccionados del grupo que comprende:

- 9 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-[(E)-prop-1-enil]-piridin-3-carboxílico;
- 10 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 25 22 Amida de ácido 2-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 23 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 28 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-[(E)-prop-1-enil]-piridin-3-carboxílico;
- 29 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 30 169 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 185 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 194 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico;
- 195 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico;
- 196 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 197 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 35 198 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 199 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 216 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 220 Amida de ácido 2-ter-butil-N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 221 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 40 250 Amida de ácido 2-ter-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 265 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 266 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 277 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(3S)-3-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 278 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(2-metilbutil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 45 279 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-2-(1,1-dimetilpropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 282 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 285 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 290 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 309 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 50 310 Amida de ácido N-[(3,4-fifluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 311 Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]-metil]piridin-3-carboxílico;
- 313 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 314 Amida de ácido N-[(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 315 Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico;

- 316 Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 320 Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico;
 321 Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
 5 322 Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
 323 Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-piridin-3-carboxílico;
 326 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
 327 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 328 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 329 Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)-piridin-3-carboxílico;
 10 330 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 331 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 332 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 333 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 334 Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico;
 15 335 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 347 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 351 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 354 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 355 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 20 358 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 359 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-dietil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
 362 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-tetrahidropiran-4-il-piridin-3-carboxílico,

en cada caso en la forma de compuestos libres, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-c) mencionada anteriormente y los diastereoisómeros correspondientes y también las sales y solvatos correspondientes son toxicológicamente seguros y son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos en composiciones farmacéuticas.

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

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 estimular los canales de K⁺ KCNQ2/3, es decir, ejercen un efecto agonista o antagonista.

De igual modo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3.

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

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede prepararse como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, rocíos, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o gránulos, si es apropiado prensada en pastillas, decantada en cápsulas o suspendida en un líquido, y también puede ser administrada como tal.

Además de al menos un compuesto sustituido de fórmula general (I-c), si es apropiado en forma de sus enantiómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o si es apropiado en la forma de una sal correspondiente o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención convencionalmente puede contener además auxiliares fisiológicamente aceptables que, por ejemplo, se pueden seleccionar del grupo consistente en excipientes, cargas, disolventes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, aditivos de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los auxiliares fisiológicamente aceptables y también de la cantidad a emplear de los mismos depende de si la composición farmacéutica se administra vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, las membranas mucosas y los ojos. Las preparaciones en forma de pastillas, grajeas, cápsulas, gránulos, pellas, gotas, jugos y jarabes son preferentemente adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, preparaciones anhidras

- fácilmente reconstituibles y también los aerosoles son preferentemente adecuados para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención usados en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en un depósito, en una forma disuelta o en un emplasto, junto con agentes adicionales que promueven la penetración en la piel si es apropiado, son preparaciones adecuadas para la administración percutánea.
- 5 Las formas de preparación a administrar percutáneamente pueden liberar el compuesto sustituido respectivo de acuerdo con la invención también de forma retardada.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica, tales como los descritos por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (Editor), 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, en particular
- 10 Parte 8, Capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incluye aquí como referencia y forma parte de la descripción. La cantidad a administrar al paciente de los compuestos sustituidos respectivos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-c) indicada anteriormente puede variar y, por ejemplo, depende del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la severidad del trastorno. Convencionalmente, se administran de 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 75 mg/kg, en particular de 0,05 a 50 mg/kg de al menos un compuesto de acuerdo con
- 15 la invención por kg de peso corporal del paciente.
- Preferentemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que están mediados, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades y/o trastornos seleccionados del grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor
- 20 neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, crónico, neuropático, visceral, inflamatorio y muscular, con especial preferencia para el tratamiento del dolor neuropático.
- 25 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención también es adecuada preferentemente para el tratamiento y/o la profilaxis de epilepsia.
- La presente invención también se refiere a al menos a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y también si es apropiado uno o más auxiliares 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.
- 30 Así, la presente invención también se refiere a al menos a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y también si es apropiado, a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediados, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3.
- Es preferente al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del 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 Es particularmente preferente al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, en particular dolor neuropático.
- También se da preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.
- 40 La presente invención se refiere también a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y también, si es apropiado, uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para modular los canales de K⁺ KCNQ2/3, preferentemente para inhibir y/o estimular los canales de K⁺ KCNQ2/3.
- Por tanto, la presente invención también se refiere a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y también si es apropiado, uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediados, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3.
- 50 Se da preferencia a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, especialmente dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- 55 Se da preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades

seleccionados del grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, en particular dolor neuropático.

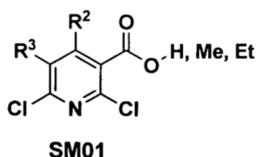
También se da preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.

- 5 La presente invención se refiere también a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y también, si es apropiado, uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediados, al menos en parte, por los canales de K^+ KCNQ2/3.
- 10 Se da preferencia a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas con distonía.
- 15 Se da preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, en particular dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, en particular dolor neuropático.
- 20 También se da preferencia particular a al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I-c) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para su uso en la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la epilepsia.
- 25 La eficacia contra el dolor se puede demostrar, por ejemplo, en el modelo de *Bennett o 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), por experimentos de coletazo (por ejemplo de acuerdo a D'Amour und Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)) o con la prueba 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 *DBA/2 en ratón* (De Sarro y col., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2001, 363, 330-336).
- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente tienen un valor EC_{50} no mayor de 10.000 nM o no mayor de 8.000 nM, más preferentemente no mayor de 7.000 nM o no mayor de 6.000 nM, aún más preferentemente no mayor de 5.000 nM o no mayor de 3.000 nM, incluso más preferentemente no mayor de 2.000 nM o no mayor de 1.000 nM, todavía más preferentemente no mayor de 800 nM o no mayor de 700 nM, incluso más preferentemente no mayor de 600 nM o no mayor de 500 nM, todavía más preferentemente no mayor de 400 nM o no mayor de 300 nM, lo más preferentemente no mayor de 200 nM o no mayor de 150 nM y especialmente no mayor de 120 nM o no mayor de 100 nM. Los métodos para determinar el valor EC_{50} son conocidos por la persona experta en la técnica. El valor EC_{50} se determina preferentemente por fluorimetría, en particular preferentemente como se describe bajo "**Experimentos farmacológicos**".
- 35 La invención proporciona también procesos para la preparación de los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención.
- 40 Los productos químicos y componentes de reacción usados en las reacciones y esquemas descritos más adelante están disponibles comercialmente o en cada caso se pueden preparar por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.
- 45 Cada una de las reacciones descritas se puede llevar a cabo bajo las condiciones convencionales con las cuales el experto en la técnica está familiarizado, por ejemplo con respecto a la presión o el orden en que se agregan los componentes. Si es apropiado, el experto en la técnica puede determinar el procedimiento óptimo bajo las condiciones respectivas llevando a cabo pruebas preliminares simples. Cada uno de los productos intermedios y finales obtenidos usando las reacciones aquí descritas se puede purificar y/o aislar, si se desea y/o requiere, usando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Procesos de purificación adecuados son, por ejemplo, procesos de extracción y cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía preparativa. Todos los pasos de proceso descritos más adelante, así como de purificación y/o aislamiento respectivo de productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo en forma parcial o total bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.
- 50 Si los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-c) mencionada anteriormente se obtienen, después de su preparación, en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diversos enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstas se pueden separar y si es apropiado aislar según procesos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos incluyen procesos de separación cromatográfica, en particular procesos de cromatografía líquida bajo presión normal o bajo presión elevada, preferentemente procesos MPLC y HPLC, y también procesos de cristalización fraccionada. Estos procesos permiten
- 55

separar enantiómeros individuales, por ejemplo sales diastereoisómericas formadas, por HPLC de fase estacionaria quiral o por cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido canforsulfónico.

Esquema de reacción general I (síntesis de precursor **SM01**):

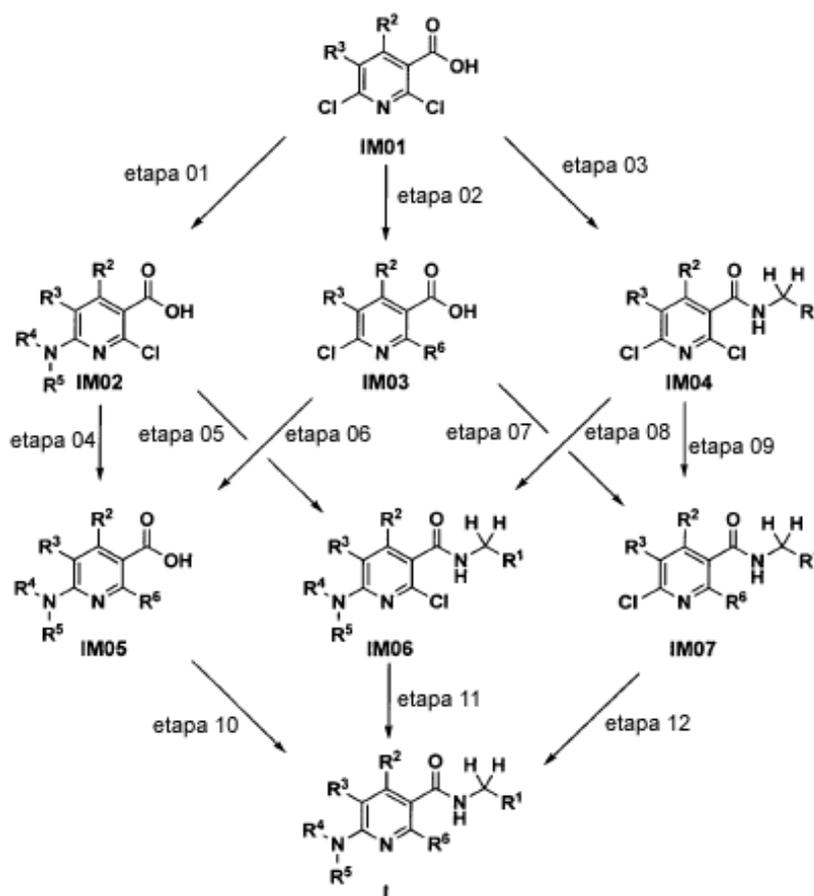
5



10

En la literatura especializada actual se conocen diversas síntesis y rutas de síntesis para los compuestos de fórmula general **SM01** con un patrón de sustitución muy amplio para los grupos R^2 y R^3 . Los intermedios previamente desconocidos de fórmula general **SM01** con patrones de sustitución similares para los grupos R^2 y R^3 como se indica más adelante, y cuya síntesis no se describe con mayor detalle, se pueden producir por el experto en la técnica de acuerdo con estos métodos conocidos o combinando métodos conocidos.

Esquema de reacción general II:



15 En la etapa 03, etapa 05, etapa 07 y etapa 10, los ácidos de las fórmulas generales IM01, IM02, IM03 e IM05, respectivamente, se pueden transformar en amidas de fórmulas generales IM04, IM06, IM07 y I respectivamente, con las aminas de fórmula general $R^1-CH_2-NH_2$ de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU.

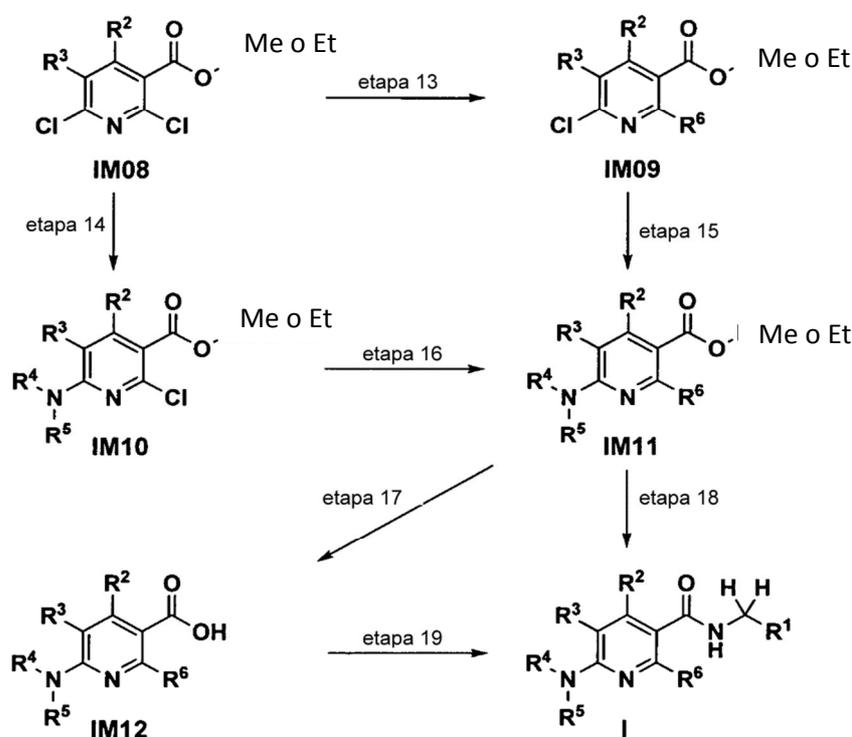
20 En la etapa 01, etapa 06, etapa 08 y etapa 12, las 6-cloropiridinas de fórmulas generales IM01, IM03, IM04 e IM07, respectivamente, se pueden transformar en las 6-aminopiridinas de fórmulas generales IM02, IM05, IM06 y I respectivamente, con las aminas de fórmula general HNR^4R^5 de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por calentamiento convencional o con microondas, sin diluir o en solución, por ejemplo en MeCN, DMF o THF, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo NEt_3 , DIPEA, K_2CO_3 , CS_2CO_3 , NaOtBu o KOtBu, opcionalmente con adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$.

25 En la etapa 02, etapa 04, etapa 09 y etapa 11, las 2-cloropiridinas de fórmulas generales IM01, IM02, IM04 e IM06, respectivamente, se pueden transformar en las 2-piridinas sustituidas de fórmulas generales IM03, IM05, IM07 y I

- 5 respectivamente con los compuestos de fórmula general $X-R^6$, donde X denota H, un metal, por ejemplo sodio, o un grupo para formar un reactivo organometálico, por ejemplo MgBr o MgCl, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por calentamiento convencional o con microondas, sin diluir o en solución, por ejemplo en MeCN, DMF, THF, MeOH o EtOH, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo NEt_3 , DIPEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOtBu o KOtBu, opcionalmente mediante adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, $Ni(dppp)Cl_2$ o $Fe(acac)_3$.

Esquema de reacción general III:

10



15

- 20 En la etapa 13 y etapa 16, las 2-cloropiridinas de fórmulas generales IM08 e IM10, respectivamente, se pueden transformar en las 2-piridinas sustituidas de fórmulas generales IM09 e IM11 respectivamente con los compuestos de fórmula general $X-R^6$, donde X denota H, un metal, por ejemplo sodio, o un grupo para formar un reactivo organometálico, por ejemplo MgBr o MgCl, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por calentamiento convencional o con microondas, sin diluir o en solución, por ejemplo en MeCN, DMF, THF, MeOH o EtOH, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo NEt_3 , DIPEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOtBu o KOtBu, opcionalmente mediante adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, $Ni(dppp)Cl_2$ o $Fe(acac)_3$.

- 25 En la etapa 14 y etapa 15, las 6-cloropiridinas de fórmulas generales IM08 e IM09, respectivamente, se pueden transformar en las 6-aminopiridinas de fórmulas generales IM10 e IM11 respectivamente con los compuestos de fórmula general HNR^4R^5 de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por calentamiento convencional o con microondas, sin diluir o en solución, por ejemplo en MeCN, DMF o THF, opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo NEt_3 , DIPEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOtBu o KOtBu, opcionalmente mediante adición de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$.
- 30

En la etapa 17, los ésteres de fórmula general IM11 se pueden transformar en los ácidos de fórmula general IM12 de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo empleando una base, por ejemplo hidróxido de litio.

5 En la etapa 18, los ésteres de fórmula general IM11 se pueden convertir para producir las amidas de fórmula general I con aminas de fórmula general R¹-CH₂-NH₂ de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por adición de trimetil-aluminio.

En la etapa 19, los ácidos de fórmula general IM12 se pueden transformar en las amidas de fórmula general I con aminas de fórmula general R¹-CH₂-NH₂ de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo con un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU.

10 Los compuestos así obtenidos de la fórmula general (I) además se pueden transformar para introducir y/o intercambiar uno o más de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ mediante simples reacciones de derivatización conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, reacciones de esterificación, formación de ésteres, formación de amidas, eterificación, escisión de éteres, oxidación, reducción, sustitución o acoplamiento cruzado.

15 La invención se describirá a continuación con la ayuda de varios ejemplos. Esta descripción se indica solamente a manera de ejemplo y no para limitar la idea general de la invención.

Ejemplos

La indicación "equivalentes" ("eq.") significa equivalentes molares, "RT" significa temperatura ambiente (23 ± 7°C), "M" indica la concentración en mol/l, "aq." significa acuoso, "sat." significa saturado, "sol." significa solución, "conc." significa concentrado.

20 Abreviaturas adicionales:

	acac	acetilacetona = 2,4-pentanodiona
	AcOH	ácido acético
	d	días
	dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
25	salmuera	solución acuosa saturada de cloruro de sodio
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
30	éter	diétil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	H ₂ O	agua
35	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	m/z	proporción masa/carga
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
40	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	N/A	no disponible
	Net ₃	triethylamina
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
45	Ejemplo de ref./	
	Ref. Ej.	ejemplo de referencia
	RM	mezcla de reacción
	THF	tetrahidrofurano
	v/v	en volumen
50	w/w	en peso

Los rendimientos de los compuestos preparados no se optimizaron.

Todas las temperaturas están sin corregir.

55 Todos los materiales iniciales que no se describen explícitamente estaban disponibles comercialmente (detalles de proveedores tales como Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se pueden encontrar en la Base de Datos de Productos Químicos Disponibles Symyx® de MDL, San Ramon, Estados Unidos o la Base de Datos SciFinder® de la ACS, Washington, DC, Estados Unidos, respectivamente, por ejemplo) o su síntesis ya se ha descrito precisamente en la literatura especializada (las directrices experimentales se pueden encontrar en la Base de Datos Reaxys® de Elsevier, Amsterdam, NL o la Base de Datos SciFinder® de la ACS, Washington, DC,

Estados Unidos, respectivamente, por ejemplo) o se pueden preparar usando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

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

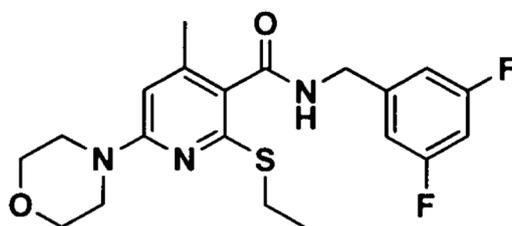
- 5 Para las reacciones con microondas se usó un horno de microondas Discover®, de la CEM Corporation, Matthews, Estados Unidos.

Las proporciones de mezcla de disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v.

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

Síntesis de compuestos ejemplo

Síntesis del ejemplo de ref. 1: Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



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

6,1 g (153 mmol, 60% w/w en aceite mineral) de NaH se disolvieron en THF (90 ml) a 0°C. A esta temperatura se agregaron 3,4 g (54,7 mmol) de etanotiol. Después de agitar durante 15 min a 0°C, se agregaron en porciones 12,4 g (60,2 mmol) de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico. La RM se dejó calentar a RT y se continuó la agitación a RT durante 16 h. Después la reacción se inactivó con HCl aq. 2 M y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La cristalización del grupo produjo 12,0 g (51,7 mmol, 95%) del ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico.

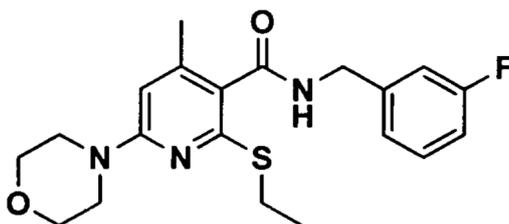
- 20 b) Síntesis de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 12,0 g (51,7 mmol) de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico y 33,7 g (387 mmol) de morfolina se calentó a 105°C durante 5 d. Después de enfriar a RT, se agregó una sol. aq. de NaOH 2M (200 ml), seguida por lavado con éter (3 x 200 ml). La capa acuosa después se acidificó con HCl aq. 2M a pH 5 y se extrajo con EtOAc. También se ajustó el pH a 4, seguido por extracción con EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La cristalización (DCM/hexano) del grupo produjo 7,2 g (25,3 mmol, 49%) del ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico.

- 25 c) Síntesis de amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

30 A una solución de 250 mg (0,89 mmol) de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico en THF (7 ml) se agregaron 124 µl (0,97 mmol) de 3,5-difluorobencilamina, 335 mg (0,89 mmol) de HATU y 367 µl (2,66 mmol) de NEt₃ y la RM se calentó a 70°C durante 5 d. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. aq. de NH₄Cl 4M, una sol. aq. de NaHCO₃ 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 187 mg (0,46 mmol, 52%) de la amida del ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref.1). [M+H]⁺ 408,1.

35 **Síntesis del ejemplo d ref. 2:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una solución de 17,4 g (84,4 mmol) de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico en THF (340 ml) se agregaron 10,6 ml (92,9 mmol) de 3-fluorobencilamina, 32,0 g (84,4 mmol) de HATU y 35,0 ml (253,3 mmol) de NEt_3 . La RM se calentó a 70°C durante 16 h. Después de dilución con EtOAc (350 ml), la mezcla se lavó con una sol. aq. de NH_4Cl 4M, una sol. aq. de NaHCO_3 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 19,5 g (62,3 mmol, 74%) de la amida del ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico.

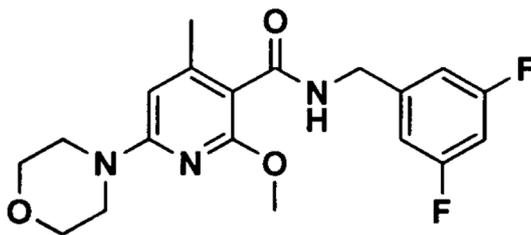
b) Síntesis de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-piridin-3-carboxílico

Una solución de 4,0 g (12,8 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3,5-difluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico en DMF (30 ml) se trató con 2,6 g (19,2 mmol) de K_2CO_3 y 1,2 ml (16,0 mmol) de etanotiol, seguido por agitación en un recipiente cerrado a RT durante 16 h. Después se agregó agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una sol. aq. de NaOH 2M y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 3,3 g (9,7 mmol, 76%) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico.

c) Síntesis de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 1,5 g (4,4 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico y 1,9 ml (22,1 mmol) de morfolina se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 30 min. Después, la RM se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una sol. aq. de NaOH 1M y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La cristalización (hexano/EtOAc 3:1) del grupo produjo 1,3 g (3,3 mmol, 75%) de amidadel ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 2). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 3: Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



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

A una suspensión de 9,3 g (231 mmol, 60% w/w en aceite mineral) de NaH en THF (200 mg) se agregó una solución de 3,8 ml (93 mmol) de metanol en THF (200 ml) mientras la temperatura se mantenía a 10-20°C. Luego, se agregó una solución de 20,0 g (97 mmol) de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico en THF (200 ml) y la RM se calentó a 70°C durante 16 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se acidificó con una sol. aq. de HCl 2M a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido, 22,6 g de ácido 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico se usó en reacciones posteriores sin más purificación.

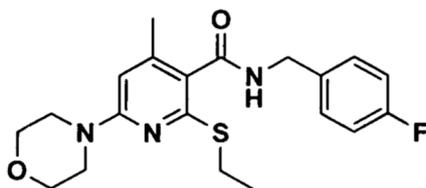
b) Síntesis de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

A una solución de 302 mg del ácido 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico en THF (12 ml) se agregaron 568 mg (1,5 mmol) de HATU y 934 μl (6,8 mmol) de NEt_3 . La RM se calentó a 50°C durante 3 h seguido por la adición de 268 mg (1,9 mmol) de 3,5-difluorobencilamina. Se continuó la agitación a 50°C durante 72 h. La RM se diluyó con EtOAc (50 ml) y luego se lavó con una sol. aq. de NH_4Cl 4M, una sol. aq. de NaHCO_3 1M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 237 mg (0,7 mmol, 54% en 2 pasos) de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico.

c) Síntesis de amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

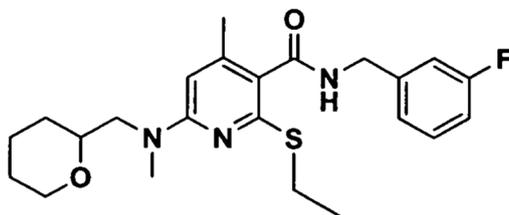
Una mezcla de 237 mg (0,7 mmol) de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico y 474 μl (5,4 mmol) de morfolina se calentó en el horno de microondas a 90°C durante 150 min. Después, la RM se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una sol. aq. de NaHCO_3 1M y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 100 mg (0,26 mmol, 38%) de amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 3). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 4: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



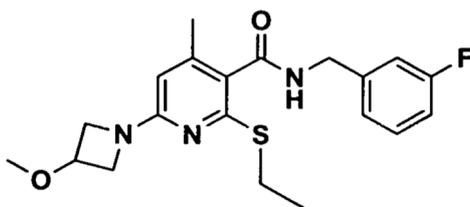
5 Una solución de 254 mg (0,75 mmol) de amida del ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en las secciones a) y b) del ejemplo de ref. 2), 196 μ l (2,25 mmol) de morfolina y 392 μ l (2,25 mmol) de DIPEA en MeCN (2 ml) se calentó en el horno de microondas a 180°C durante 4 h. Después, la RM se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La cristalización (hexano/EtOAc 1:1) del grupo produjo 154 g (0,40 mmol, 53%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 4). [M+H]⁺ 390,2.

10 **Síntesis del ejemplo de ref. 5:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(tetrahidropiran-2-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico



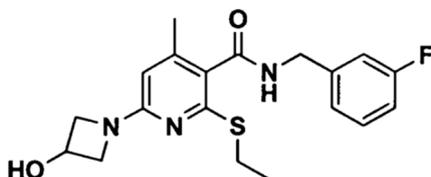
15 Una solución de 254 mg (0,75 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 322 mg (2,25 mmol) de N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanoamina y 392 μ l (2,25 mmol) de DIPEA en MeCN (2 ml) se calentó en el horno de microondas a 150°C durante 4.5 h. Después, la RM se diluyó con una sol. aq. de NaOH 2M y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 122 mg (0,28 mmol, 38%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(tetrahidropiran-2-il-metil)amino]-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 5). [M+H]⁺ 432,2.

20 **Síntesis del ejemplo de ref. 6:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico



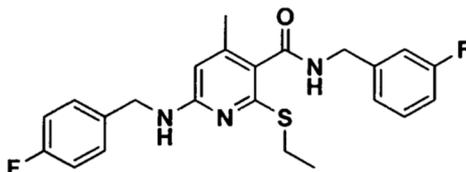
25 Una solución de 410 mg (1,2 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 125 mg (1,0 mmol) de 3-metoxiazetidina y 824 mg (2,53 mmol) de Cs₂CO₃ en 1,4-dioxano (7 ml) se calentó a 110°C durante 24 h. Después, la RM se concentró al vacío. El grupo obtenido se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 122 mg (0,31 mmol, 31%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 6). [M+H]⁺ 390,2.

30 **Síntesis del ejemplo de ref. 7:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico



Una mezcla de 439 mg (1,2 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 284 mg (2,6 mmol) de 3-hidroxiacetidina, 2,1 g (6,5 mmol) de Cs_2CO_3 y 149 mg (0,13 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 110°C durante 16 h. Después, la RM se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) y la cristalización posterior (hexano/EtOAc) proporcionaron 66 mg (0,18 mmol, 15%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 7). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376,1.

Síntesis del ejemplo de ref. 8: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-[(4-fluorofenil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico



Una solución de 200 mg (0,59 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 340 μl (2,96 mmol) de 3-fluorobencilamina y 240 mg (1,77 mmol) de K_2CO_3 se calentó en un tubo sellado a 160°C durante 16 h. Después, la RM se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 120 mg (0,28 mmol, 47%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(4-fluorofenil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 8). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,2.

Síntesis del ejemplo 9: Amida de ácido (E)-N-[(3-fluorobencil)-4-metil-6-morfolin-4-2-(prop-1-enil)piridin-3-carboxílico

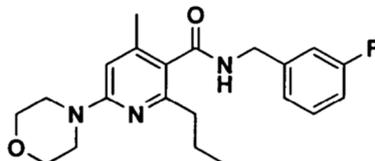
a) Síntesis de amida de ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico y amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

A una solución de 2,0 g (6,4 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección a) del ejemplo de ref. 2), en DMF (19 ml) se agregaron 1,32 g (9,6 mmol) de K_2CO_3 y 660 mg (7,7 mmol) de morfolina y la RM se agitó a 90°C durante 16 h. Después la RM se vació en agua helada (40 ml), seguida por extracción con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 1,14 g (3,2 mmol, 49%) de ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico y 400 mg (1,1 mmol, 17%) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico.

b) Síntesis de amida de ácido (E)-N-(3-fluorobencil)-4-metil-6-morfolin-2-(prop-1-enil)piridin-3-carboxílico

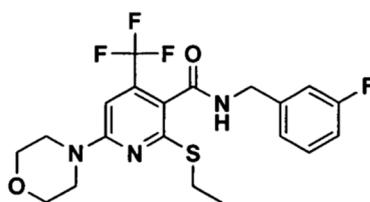
A una solución de 400 mg (1,1 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico en tolueno (15 ml) se agregaron 140 mg (1,7 mmol) de ácido (E)-prop-1-enilborónico, 1,1 g (3,3 mmol) de CsCO_3 y EtOH (1,5 ml). Después de desgasificar con argón durante 15 min, se agregaron 370 mg (0,32 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y la RM se calentó a 110°C durante 15 h. Entonces, la RM se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 300 mg (0,8 mmol, 74%) de amida de ácido (E)-N-[(3-fluorofenil)-4-metil-6-morfolin-2-(prop-1-enil)piridin-3-carboxílico (ejemplo 9). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,2.

Síntesis del ejemplo 10: Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico



Una solución de 300 mg (0,81 mmol) de amida de ácido (E)-N-(3-fluorobencil)-4-metil-6-morfolin-2-(prop-1-enil)piridin-3-carboxílico (ejemplo 9) en MeOH (9 ml) se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se agregaron 0,065 g de Pd/C (10% w/w) y la RM se agitó durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno empleando un globo de H_2 . A continuación, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/acetona 17:3) proporcionó 170 mg (0,5 mmol, 56%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico (ejemplo 10). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 11: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de 6-cloro-2-(etilsulfanil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo

5 A una solución de 2,5 g (9,1 mmol) de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo en DMF (21 ml) se agregaron 1,9 g (13,7 mmol) de K_2CO_3 y 843 μ l (11,4 mmol) de etanotiol. Después de agitar en un recipiente cerrado a RT durante 4 h, la RM se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una sol. aq. de NaOH 2M, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 99:1) proporcionó 2,25 g de una mezcla ~1:1 de 6-cloro-2-(etilsulfanil)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-bis(etilsulfanil)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxilato de metilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

b) Síntesis de 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo

10 Una solución de 2 g de una mezcla ~1:1 de 6-cloro-2-(etilsulfanil)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxilato de metilo y 2,6-bis(etilsulfanil)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxilato de metilo, 1,7 ml (20,0 mmol) de morfolina y 3,5 ml (20,0 mmol) de DIPEA en MeCN (10 ml) se calentó en el horno de microondas a 150°C durante 4 h. La RM se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 440 mg (1,3 mmol, 16% en 2 pasos) de 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo.

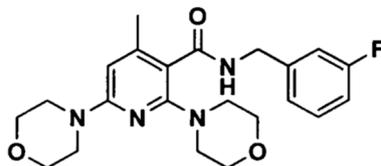
c) Síntesis de ácido 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico

20 Una solución de 440 mg (1,3 mmol) de 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo en una mezcla de MeOH/THF (6 ml, 1:1 v/v) se trató con una sol. aq. de LiOH 2M (3 ml) y luego se agitó a 60°C durante 5 d. Después de enfriar a RT, la RM se acidificó con una sol. aq. de HCl 2M a pH 2. Después de dilución con EtOAc, el precipitado formado se filtró para dar 176 mg (0,5 mmol, 42%) de ácido 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

d) Síntesis de amida de ácido 2-(etilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico

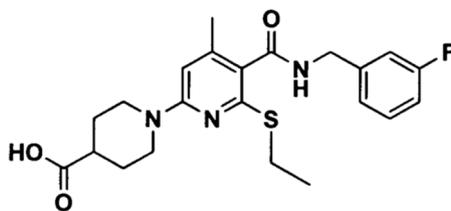
25 A una solución de 170 mg (0,5 mmol) de ácido 2-(etilsulfanil)-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico en THF (3 ml) se agregaron 192 mg (0,5 mmol) de HATU y 210 μ l (1,5 mmol) de NEt_3 y la RM se agitó a 50°C durante 90 min. Después, se agregaron 69 μ l (0,6 mmol) de 3-fluorobencilamina y se continuó la agitación a 50°C durante 5 d. Después de enfriar a RT, la mezcla se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una sol. aq. de NH_4Cl 4N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 57 mg (0,13 mmol, 26%) de amida de ácido 2-(etilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-morfolin-4-il-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 11). $[M+H]^+$ 444,1.

30 **Síntesis del ejemplo de ref. 12:** Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2,6-dimorfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



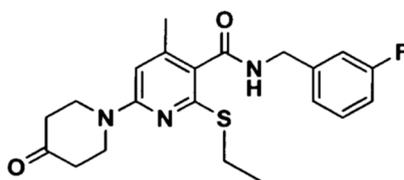
35 Una mezcla de 300 mg (0,82 mmol) de ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 9) y 1,4 g (16,5 mmol) de morfolina y se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 2 h. La RM se diluyó con EtOAc y se agregó una sol. aq. de NaOH 2M. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 253 mg (0,61 mmol, 74%) de la amida de ácido N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-2,6-dimorfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 12). $[M+H]^+$ 415,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 14: Ácido 1-[6-etilsulfanil-5-[(3-fluorofenil)metil-carbamoi]-4-metilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxílico



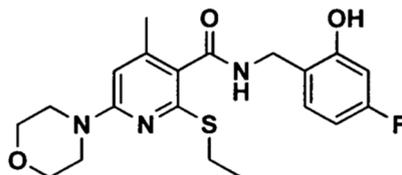
5 Una solución de 146 mg (0,32 mmol) de 1-[6-etilsulfanil-5-[(3-fluorofenil)metil-carbamoil]-4-metilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo (ejemplo de ref. 13) en una mezcla de MeOH/THF (1:1 v/v, 2 ml) se trató con 1 ml (2,0 mmol) de una sol. aq. de LiOH 2M y se calentó a 70°C durante 16 h. Después, se ajustó el pH a 3-4 con una sol. aq. de HCl 2M, seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Como residuo, se obtuvieron 112 mg (0,26 mmol, 79%) de ácido 1-[6-etilsulfanil-5-[(3-fluorofenil)-metilcarbamoil]-4-metilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxílico (ejemplo de ref. 14). [M+H]⁺ 432,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 16: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico



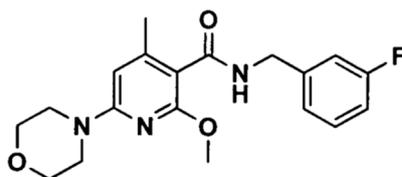
10 Una solución de 201 mg (0,5 mmol) de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 15) en DCM (7 ml) se trató con 1,84 g (0,65 mmol, 15% w/w en DCM) de peryodinano de Dess-Martin y se agitó a RT durante 3 h. La RM se inactivó mediante la adición de una sol. aq. de Na₂S₂O₃ y se diluyó con DCM (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una sol. aq. de NaOH 2M y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 88 mg (0,22 mmol, 44%) de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 16). [M+H]⁺ 402,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 18: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-2-hidroxifenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



20 A una solución enfriada de 209 mg (0,5 mmol) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-2-metoxifenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 17) en DCM (7 ml) se agregaron por goteo 5 ml (5,0 mmol, 1N en DCM), BBr₃ a -50°C. La RM se dejó alcanzar 0°C y se continuó agitando a esta temperatura durante 3 h. Después se agregó una sol. aq. de NaHCO₃ 1M a 0°C y la mezcla se diluyó con MeOH (10 ml) y DCM (19 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 81 mg (0,2 mmol, 40%) de la amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-2-hidroxifenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 18). [M+H]⁺ 406,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 19: Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



30 a) Síntesis de amida de ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico

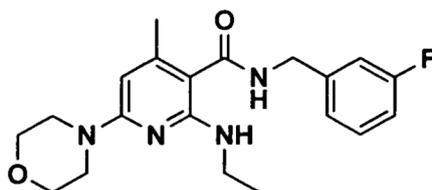
330 mg (8,3 mmol, 60% w/w en aceite mineral) de NaH se agregaron lentamente a metanol (30 ml) a RT y se continuó la agitación a RT durante 45 min. Después se agregaron 2,35 g (7,5 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-

4-metilpiridin-3-carboxílico (síntesis como se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 2) y la RM se calentó a 70°C durante 24 h. Después de enfriar a RT, se agregó agua (10 ml) y la mayor parte del MeOH se eliminó al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La cristalización (hexano/EtOAc 3:1) del grupo produjo 1,24 g (0,4 mmol, 54%) de amida de ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico

b) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico y amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 1,37 g (4,4 mmol) de amida del ácido 6-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico y 2,9 ml (33,2 mmol) de morfolina se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 30 min. El precipitado formado se filtró para dar 715 mg (2,0 mmol, 47%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico. La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 397 mg (1,1 mmol, 25%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 19). [M+H]⁺ 360,2.

15 **Síntesis del ejemplo de ref. 20:** Amida de ácido 2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



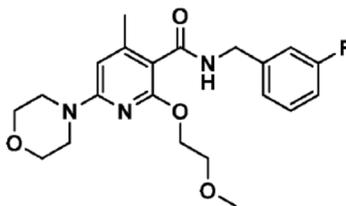
a) Síntesis de amida de ácido 6-cloro-2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico

Una suspensión de 626 mg (2,0 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 2), 244 mg (2,4 mmol) de clorhidrato de etilamina y 689 mg (5,0 mmol) de K₂CO₃ en DMF (6 ml) se calentó a 100°C durante 3 d. Después, la RM se vació en agua helada (10 ml), seguida de extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 84 mg (0,26 mmol, 13%) de amida de ácido 6-cloro-2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico.

b) Síntesis de amida de ácido 2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

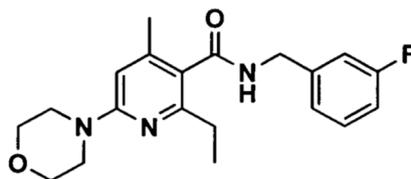
25 Una mezcla de 80 mg (0,25 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico y 433 mg (5,0 mmol) de morfolina se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 10 h. Después de enfriar a RT, la purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 2:1) proporcionó 73 mg (0,2 mmol, 78%) de amida de ácido 2-etilamino-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 20). [M+H]⁺ 373,2.

30 **Síntesis del ejemplo de ref. 21:** Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



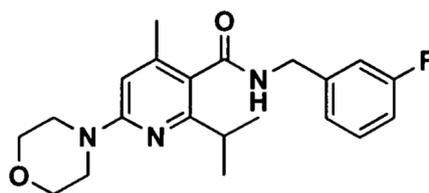
A una solución de 200 mg (0,58 mmol) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-hidroxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 19) en DMF (8 ml), se agregaron 15 mg (0,64 mmol, 60% w/w en aceite mineral) de NaH, seguido por agitación a RT durante 30 min. Después se agregaron 88 mg (0,64 mmol) de 2-bromoetil metil éter y la RM se calentó a 50°C durante 16 h. Después, se agregaron agua (10 ml) y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:7) proporcionó 90 mg (0,22 mmol, 39%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 21). [M+H]⁺ 404,2.

40 **Síntesis del ejemplo 22:** Amida de ácido 2-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



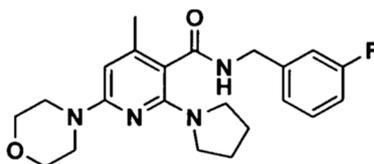
5 A una solución de 200 mg (0,55 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 9) en THF (5 ml) se agregaron 30 mg (0,055 mmol) de Ni(dppp)Cl₂ y 300 μ l (0,66 mmol, 2M en THF) de bromuro de etilmagnesio. La RM se calentó a 80°C durante 8 h, seguido por inactivación con una sol. aq. sat. de Na₂SO₄ y extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 50 mg (0,14 mmol, 25%) de amida de ácido 2-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 22). [M+H]⁺ 358,2.

Síntesis del ejemplo 23: Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



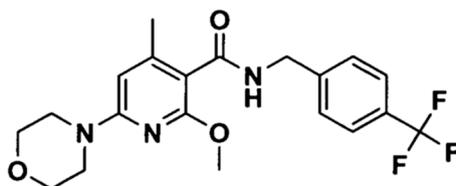
10 Una solución de 300 mg (0,83 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 9) en THF/NMP (6:1 v/v, 14 ml) se enfrió a -30°C. A esta temperatura, se agregaron sucesivamente 58 mg (0,16 mmol) de Fe(acac)₃ y 6 ml (12,0 mmol, 2M en THF) de cloruro de isopropil-magnesio. La RM se dejó entibiar a 0°C en 1 h. Después la sol. aq. sat. de NH₄Cl se agregó, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 110 mg (0,30 mmol, 36%) de la amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 23). [M+H]⁺ 372,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 24: Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-pirrolidin-1-il-piridin-3-carboxílico



20 A una solución de 254 mg (0,7 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 9) en MeCN (0,5 ml) se agregaron 115 μ l (1,4 mmol) de pirrolidina y 290 μ l (2,1 mmol) de NEt₃. La mezcla se calentó en el horno de microondas a 120°C durante 30 min y después a 140°C durante 45 min. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 2:1), seguida de cristalización (hexano/EtOAc) proporcionó 164 mg (0,41 mmol, 59%) de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-pirrolidin-1-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 24). [M+H]⁺ 399,2.

Síntesis del ejemplo de ref. 117: Amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico



30 a) Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo

Una solución de 8,8 (43,7 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-metoxi-4-metil-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 3) en DMF (110 ml) se trató con 9,0 g (65,5 mmol) de K₂CO₃ y a continuación se agitó a RT durante 30 min. Luego, se agregaron 5,4 ml (65,5 mmol) de yodometano y la agitación se continuó a RT durante 16 h.

Después de inactivar con agua, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. Como residuo, se obtuvieron 9,1 g (39,6 mmol, 91%) del 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo.

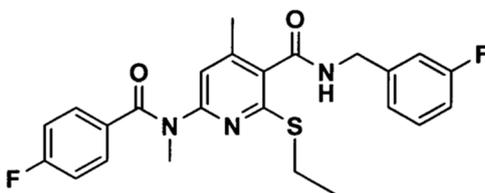
b) Síntesis de 2-metoxi-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo

- 5 Una solución de 5,0 g (21,8 mmol) de 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo, 2,0 g (24,0 mmol) de morfolina y 6,0 ml (43,5 mmol) de NEt_3 en NMP (21 ml) se calentó a $90^\circ C$ durante 2 d. Después de enfriar a RT, la mezcla se dividió entre EtOAc y una sol. aq. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 2,7 g (9,8 mmol, 45%) de 2-metoxi-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo.

- 10 c) Síntesis de amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico

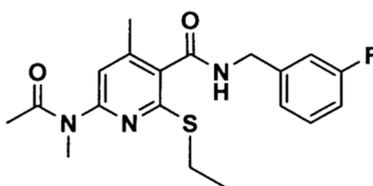
La amida del ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 117), $[M+H]^+$ 410,2) se sintetizó a partir de 2-metoxi-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo de acuerdo con los métodos descritos en las secciones c) del ejemplo de ref. 11 y la sección c) del ejemplo de ref. 1.

- 15 **Síntesis del ejemplo de ref. 120:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-6-[[4-fluorobenzoil]-metilamino]-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico



- 20 A una solución de 150 mg (0,45 mmol) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 123) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) se agregó 160 μl (0,95 mmol) de DIPEA. A $0^\circ C$ se agregó por goteo 56 μl (0,47 mmol) de cloruro de 4-fluorobenzoilo y la agitación se continuó a $0^\circ C$ durante 2 h y RT durante 16 h. Después, la mezcla se dividió entre EtOAc y una sol. aq. de $NaHCO_3$ 1M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 171 mg (0,38 mmol, 83%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-6-[[4-fluorobenzoil]metilamino]-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 120). $[M+H]^+$ 456,1

- 25 **Síntesis del ejemplo de ref. 123:** Amida de ácido 6-(acetilmetilamino)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico



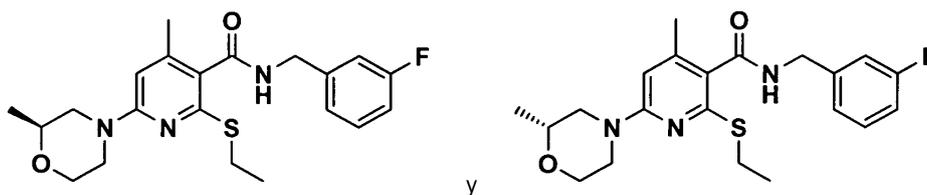
a) Síntesis de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico

- 30 Una mezcla de 750 mg (2,2 mmol) y 2,7 ml (22,1 mmol, 33% w/w en H_2O) se calentó a $150^\circ C$ en el MW durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con una sol. aq. de NaOH 2M y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) y posterior cristalización (hexano/EtOAc) proporcionó 454 mg (1,36 mmol, 62%) de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico.

b) Síntesis de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico

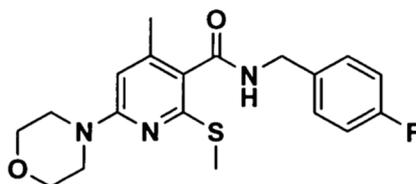
- 35 A una solución de 250 mg (0,75 mmol) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico en DCM (5 ml) y THF (5 ml) se agregó 267 μl (1,58 mmol) de DIPEA. A $0^\circ C$ se agregó por goteo 74 μl (0,79 mmol) de acetanhidruro y la agitación se continuó a RT durante 16 h. Después, se agregaron otros 297 μl (3,2 mmol) de acetanhidruro y 535 μl (3,2 mmol) de DIPEA a RT y la mezcla se agitó a $35^\circ C$ durante 2 d. La solución se diluyó con agua y una sol. aq. de NaOH 1M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 226 mg (0,6 mmol, 80%) de la amida de ácido 6-(acetilmetilamino)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 123). $[M+H]^+$ 376,1

Síntesis de los ejemplos de ref. 138 y 139: Amida de ácido (2S)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico y amida de ácido (2R)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico



- 558 mg de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-metil-morfolin-4-il)piridin-3-carboxílico racémico (ejemplo de ref. 48) se separó mediante HPLC quiral para proporcionar 183 mg de amida del ácido (2S)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 138), $[M+H]^+$ 404,2 y 184 mg de amida de ácido (2R)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 139), $[M+H]^+$ 404,2

Síntesis del ejemplo de ref. 154: Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



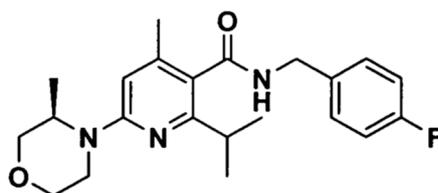
- 10 a) Síntesis de ácido 6-cloro-2-metilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una solución enfriada (baño de hielo) de 3,8 g (54,7 mmol) de NaSMe en THF (85 ml) se agregó 12,4 g (60,2 mmol) de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico. Después de agitar a RT durante 2 h, se agregaron 1,3 g (xx mmol) de NaH (60% w/w en aceite mineral, 32,5 mmol) y 1,6 g (23,0 mmol) de NaSMe y la agitación se continuó a RT durante 16 h. Después la mezcla se diluyó con THF (45 ml) y de nuevo se agregaron 1,3 g (xx mmol) de NaH (60% w/w en aceite mineral, 32,5 mmol) y 3,4 g (48,9 mmol) de NaSMe y la agitación se continuó a RT durante 16 h. Luego, la reacción se inactivó con HCl aq. 2M y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La cristalización (DCM/hexano) del residuo produjo 7,34 g (33,7 mmol, 62%) de ácido 6-cloro-2-metilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico.

b) Síntesis de amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

- 20 La amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 154), $[M+H]^+$ 376,1, se sintetizó a partir del ácido 6-cloro-2-metilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico de acuerdo con los métodos descritos en las secciones b) y c) del ejemplo de ref. 1.

Síntesis del ejemplo 169: Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico



- 25 a) Síntesis de amida de ácido 2-cloro-N-(4-fluorobencil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin]piridin-3-carboxílico

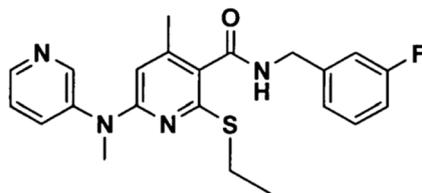
Una mezcla de 6,0 g (19,2 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(4-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos en la sección a) del ejemplo de ref. 2), 3,9 g (28,7 mmol) de clorhidrato de (R)-3-metilmorfolina, 13,0 ml (76,6 mmol) y NMP (18,4 ml) se calentó en el MW a 180°C durante 16 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se dividió entre EtOAc y una sol. aq. de NaOH 2M. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 1,4 g (3,7 mmol, 20%) de amida 2-cloro-N-(4-fluorobencil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin]piridin-3-carboxílica.

b) Síntesis de amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico

- 35 La amida 2-cloro-N-(4-fluorobencil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin]piridin-3-carboxílica se convirtió en la amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico (ejemplo 169), $[M+H]^+$ 386,2, de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 23.

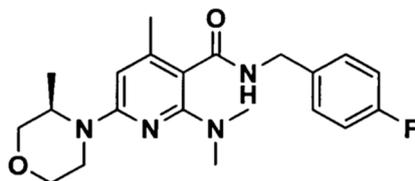
Síntesis del ejemplo de ref. 171: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(metilpiridin-3-il-

amino)piridin-3-carboxílico



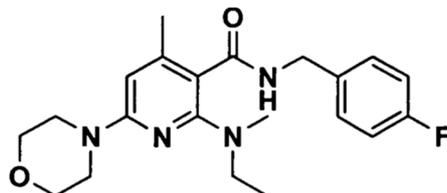
5 Una mezcla de 338 mg (1,0 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 237 mg (2,2 mmol) de 2-metilaminopiridina, 1,8 g (5,4 mmol) de Cs_2CO_3 y 125 mg (0,11 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 110°C durante 2 h y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 243 mg (0,59 mmol, 59%) de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metilpiridin-3-il-amino)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 171). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,2

10 **Síntesis del ejemplo de ref. 172:** Amida de ácido 2-dimetilamino-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico



15 La amida 2-cloro-N-(4-fluorobencil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin]piridin-3-carboxílica (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 169) se convirtió con una solución 2M de dimetilamina en THF en la amida del ácido 2-dimetilamino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 172), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,2, de acuerdo con el método descrito para el ejemplo de ref. 24.

Síntesis del ejemplo de ref. 174: Amida de ácido 2-(etil-metil-amino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de 6-cloro-2-(etil(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de 8,2 g (35,0 mmol) de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo, 3,7 ml (43,8 mmol) de N-metiletilamina y 8,9 ml (52,5 mmol) de DIPEA en NMP (25 ml) se calentó en el MW a 90°C durante 1 h. Después, la solución se diluyó con agua, una sol. aq. de NaOH 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 4,0 g (15,6 mmol, 44%) del 6-cloro-2-(etil(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo.

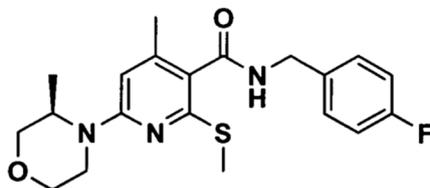
25 b) Síntesis de 2-(etil(metil)amino)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 4,0 g (15,6 mmol) de 6-cloro-2-(etil(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxilato de etilo y 13,6 ml (155,8 mmol) de morfolina se calentó en el MW a 135°C durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con una sol. aq. de NaOH 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 2,0 g (6,4 mmol, 41%) de 2-(etil(metil)amino)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de etilo.

c) Síntesis de amida de ácido 2-(etil-metil-amino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

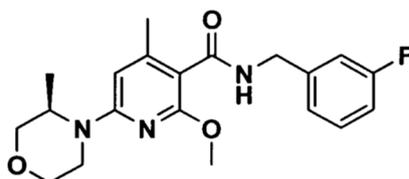
35 Una solución de 249 mg (0,81 mmol) de 2-(etil(metil)amino)-4-metil-6-morfolin-piridin-3-carboxilato de etilo y 924 μl (8,1 mmol) de 4-fluorobencilamina en tolueno (17 ml) se trató con 2,85 ml (2M en tolueno, 5,7 mmol) de AlMe_3 y después se calentó a 120°C durante 4 d. Luego la solución se diluyó con agua, una sol. aq. de NaOH 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una sol. aq. de NaOH 2M y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:1) proporcionó 127 mg (0,33 mmol, 40%) de amida de ácido 2-(etil-metil-amino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 174). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,2

Síntesis del ejemplo de ref. 176: Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-metilsulfanil-piridin-3-carboxílico



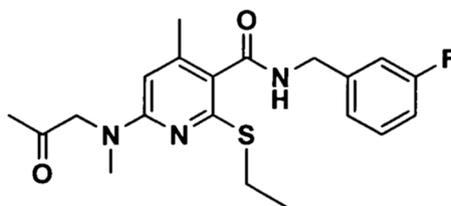
5 A una solución de 200 mg (0,52 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-(4-fluorobencil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin]piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 169) en THF (3 ml) se agregó 46 µg (0,66 mmol) de NaSMe. La mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado a 80°C durante 3 d. Después, la mezcla se diluyó con agua y una sol. aq. de NaOH 2M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La cristalización (EtOAc/pentano) del grupo produjo 128 mg (0,33 mmol, 62%) de amida de ácido N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-metilsulfanil-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 176). [M+H]⁺ 390,2

Síntesis del ejemplo de ref. 214: Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico



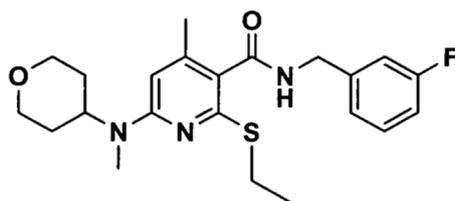
15 La amida de ácido 6-cloro-N-(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 19) se convirtió con (R)-3-metilmorfolina en amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 214), [M+H]⁺ 374,2, de acuerdo con el método descrito para el ejemplo de ref. 171.

Síntesis del ejemplo de ref. 253: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-[metil-(2-oxopropil)amino]piridin-3-carboxílico



20 A una solución de 150 mg (0,45 mmol) de amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 123) en NMP (1 ml) se agregaron 229 µl (1,35 mmol) de DIPEA y 39 µl (0,50 mmol) de cloroacetona. La mezcla se calentó en el MW a 140°C durante 40 min y luego se dividió entre una sol. aq. de NaOH 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una sol. aq. de NaOH 1M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 13:7) proporcionó 53 mg (0,14 mmol, 30%) de la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil-(2-oxopropil)amino]-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 253). [M+H]⁺ 390,2

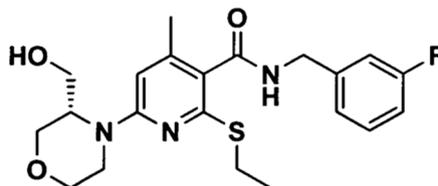
Síntesis del ejemplo de ref. 258: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(metiltetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-carboxílico



30 Una solución de 338 mg (1,0 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 2), 172 mg (1,5 mmol) de N-metiltetrahidro-2H-

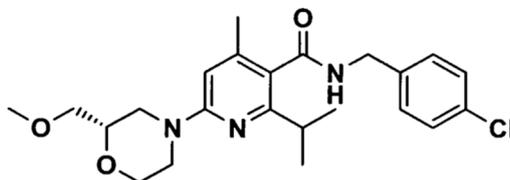
piran-4-amina y 509 μ l (3,0 mmol) de DIPEA en NMP (1 ml) se calentó en el horno de microondas a 180°C durante 2 h. Después, la RM se diluyó con una sol. aq. de NaOH 2M, agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 13:7) proporcionó 77 mg (,18 mmol, 18%) de la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metiltetrahidropiran-4-il-amino)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 258). [M+H]⁺ 418,2

Síntesis del ejemplo de ref. 263: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico



A una solución enfriada (baño de hielo) de 450 mg (1,32 mmol) de (S)-morfolin-3-il-metanol en THF (5 ml) se agregaron a 0°C 570 μ l (2,78 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano y 33 μ l (0,26 mmol) de trimetilclorosilano. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. Después se agregaron otros 33 μ l (0,26 mmol) de trimetilclorosilano y la agitación se continuó a RT durante 1 h seguida por concentración al vacío. El residuo, 450 mg (1,3 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 2) y 903 μ l (5,3 mmol) de DIPEA se suspendieron en NMP (1,5 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 32 h y se agitó a RT durante 72 h. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1M y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Después de la neutralización con una sol. aq. de NaHCO₃. Se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (ciclohexano/EtOAc 1:1) proporcionó 70 mg (0,17 mmol, 13%) de la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 263). [M+H]⁺ 420,2

Síntesis del ejemplo 285: Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico



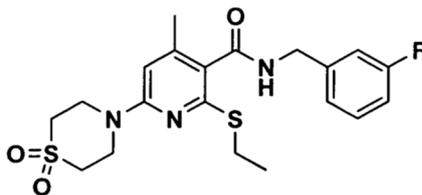
a) Síntesis de amida 6-cloro-N-(4-clorobencil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-carboxílica

Una solución de 6,0 g (18,3 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(4-clorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con el método descrito en la sección a) del ejemplo de ref. 2) en THF (180 ml) y NMP (60 ml) se desgasificó durante 30 min, seguida por la adición de 1,3 g (3,7 mmol) de Fe(acac)₃. Esta mezcla se desgasificó nuevamente durante 20 min. Se agregó por goteo 137 ml (2M en THF, 274 mmol) de cloruro de isopropil-magnesio a -40°C en 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a 0°C y se inactivó a esta temperatura con una sol. aq. sat. de NH₄Cl seguida por agitación a 10°C durante 30 min. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 2,45 g (7,3 mmol, 40%) de amida 6-cloro-N-(4-clorobencil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-carboxílica.

b) Síntesis de amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico

La amida 6-cloro-N-(4-clorobencil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-carboxílica se convirtió en la amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo 285), [M+H]⁺ 432,2, de acuerdo con el método descrito para el ejemplo de ref. 258.

Síntesis del ejemplo de ref. 298: Amida de ácido 6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico



a) Síntesis de amida de ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-metil-6-tiomorfolin-piridin-3-carboxílico

Una solución de 700 mg (2,24 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 2), 280 μ l (2,9 mmol) de tiomorfolina y 3,95 g (12,1 mmol) de Cs_2CO_3 en dioxano (60 ml) se desgasificó durante 30 min seguido por la adición de 285 mg (0,25 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.
 5 Después, la solución de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 19:1) proporcionó 420 mg (1,1 mmol, 49%) de amida del ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-metil-6-tiomorfolin-piridin-3-carboxílico

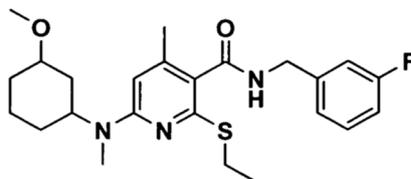
b) Síntesis de amida de ácido 2-cloro-6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una solución de 420 mg (1,1 mmol) de amida del ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-metil-6-tiomorfolin-piridin-3-carboxílico en DCM (13 ml) se agregó 640 mg (60% puro, 2,2 mmol) de mCPBA a 0°C y la agitación se continuó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una sol. aq. sat. de Na_2CO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido, 450 mg de amida del ácido 2-cloro-6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

c) Síntesis de amida de ácido 6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico

Una solución de 450 mg (cruda, ~1,1 mmol) de amida del ácido 2-cloro-6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico, 750 mg (5,5 mmol) de K_2CO_3 y 400 μ l (5,5 mmol) de etilmercaptano en DMF (4 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. Después, la mezcla se vació en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 1:1) proporcionó 205 mg (0,47 mmol, 43%) de la amida del ácido 6-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,1

Síntesis del ejemplo de ref. 307: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3-metoxiciclohexil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico



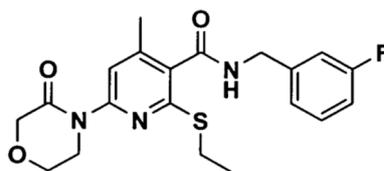
a) Síntesis de amida de ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-6-((3-metoxiciclohexil)-(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una solución de 1,19 g (3,8 mmol) de amida de ácido 2,6-dicloro-N-(3-fluorobencil)-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo de ref. 2) en DMF (12 ml), se agregaron 1,05 g (7,6 mmol) de K_2CO_3 y 683 mg (3,8 mmol) de 3-metoxi-N-metilciclohexanoamina y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 850 mg (2,7 mmol, 32%) de amida de ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-6-((3-metoxiciclohexil)-(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxílico.

b) Síntesis de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3-metoxiciclohexil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico

A una solución de 148 mg (0,35 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-(3-fluorobencil)-6-((3-metoxiciclohexil)-(metil)amino)-4-metilpiridin-3-carboxílico en DM (1 ml) se agregaron 488 mg (3,53 mmol) de K_2CO_3 y 260 μ l (3,53 mmol) de etilmercaptano y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. Después, la mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 17:3) proporcionó 90 mg (0,2 mmol, 58%) de la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3-metoxiciclohexil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 307). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2

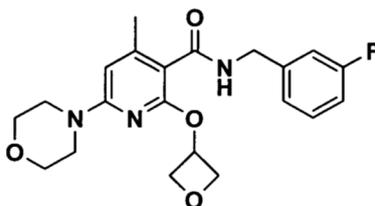
Síntesis del ejemplo de ref. 312: Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico



Una solución de 1,0 g (2,95 mmol) de amida de ácido 6-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo de ref. 2) en propionitrilo (20 ml) se trató con 1,33 g (8,87

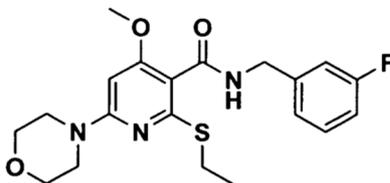
5 mmol) de NaI y 1,0 ml (8,28 mmol) de triclorometilsilano. A continuación, la solución se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se dividió entre una sol. aq. de NaOH 2M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El grupo se disolvió en dioxano (10 ml) y se agregaron 2,26 g (7,0 mmol) de Cs₂CO₃ y 114 mg (0,92 mmol) de ácido picolínico. Esta mezcla se desgasificó durante 30 min, seguida por la adición de 88 mg (0,46 mmol) de CuI y 470 mg (4,65 mmol) de 3-morfolina. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h y después se concentró al vacío. El grupo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 60 mg (0,15 mmol, 5%) de la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 312). [M+H]⁺ 404,1.

10 **Síntesis del ejemplo de ref. 317:** Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-carboxílico



15 Una solución de 209 mg (2,82 mmol) de 3-hidroxioxetano en THF (6 ml) se trató con 316 mg (2,81 mmol) de KOtBu y se calentó a 50°C durante 15 min. Después de enfriar a RT, se agregó una solución de 205 mg (0,56 mmol) de amida de ácido 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (la síntesis se describe en la sección a) del ejemplo 9) en THF (3 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. La mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 7:3) proporcionó 190 mg (0,47 mmol, 84%) de la amida del ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 317). [M+H]⁺ 402,2.

20 **Síntesis del ejemplo de ref. 336:** Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



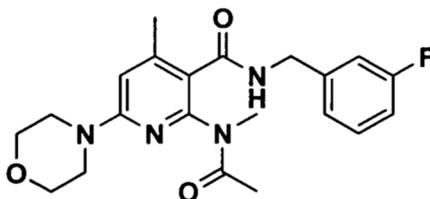
a) Síntesis de ácido 2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-carboxílico

25 A una solución de 4,0 g (22,5 mmol) de 2,6-dicloro-4-metoxipiridina en THF (20 ml) se agregaron 10,0 ml (2,47M en hexano, 24,7 mmol) de n-butil-litio a -78°C. Después de agitar durante 1 h a -78°C, se agregó hielo seco en exceso y la mezcla se dejó entibiar a RT. A continuación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6N a pH 3-4 seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 3,5 g (15,8 mmol, 70%) de ácido 2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-carboxílico.

30 b) Síntesis de amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

El ácido 2,6-dicloro-4-metoxipiridin-3-carboxílico se convirtió en la amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metoxi-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 336), [M+H]⁺ 406,2, de acuerdo con los métodos descritos para el ejemplo de ref. 2.

35 **Síntesis del ejemplo de ref. 341:** Amida de ácido 2-(acetilmetilamino)-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de amida de ácido 6-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-metil-2-(N-metilacetamido)piridin-3-carboxílico

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

A una solución de 5,0 g (24,3 mmol) de ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxílico en DMF (73 ml) se agregaron 5,0 g (36,4 mmol) de K_2CO_3 y 7,6 ml (121,3 mmol) de yodometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h y después se vació en agua. Esta mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 19:1) proporcionó 5,2 g (23,7 mmol, 98%) de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo.

b) Síntesis de 2-cloro-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo

Una solución de 5,2 g (23,7 mmol) de 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo, 3,94 g (28,5 mmol) de K_2CO_3 y 2,06 ml (23,7 mmol) de morfolina en DMF (48 ml) se calentó a 60°C durante 16 h. Después, la mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 1,95 g (7,2 mmol, 30%) de 2-cloro-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo.

c) Síntesis de 2-(3-metoxiprop-1-inil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo

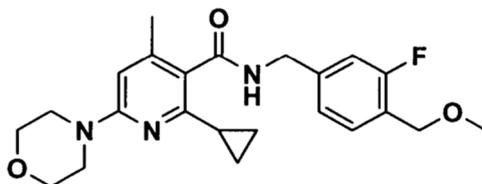
A una solución de 700 mg (2,6 mmol) de 2-cloro-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo y 1,39 g (3,9 mmol) de tributil(3-metoxiprop-1-inil)estano en dioxano (10 ml), se agregaron 273 mg (0,39 mmol) de $PdCl_2(PPh_3)_2$. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar a RT, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. El grupo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (sílice de KF al 5%, hexano/EtOAc 19:1) proporcionó 500 mg (1,64 mmol, 63%) de 2-(3-metoxiprop-1-inil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo.

d) Síntesis de 2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 500 mg (1,64 mmol) de 2-(3-metoxiprop-1-inil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo en MeOH (30 ml) se agregaron 170 ml de Pd/C al 10%. La solución de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) a RT durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 480 mg (1,55 mmol, 95%) de 2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo.

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

El 2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo se convirtió en la amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin 3-carboxílico (ejemplo 354), $[M+H]^+$ 392,3, de acuerdo con los métodos descritos en las secciones c) y d) del ejemplo de ref. 11.

30 **Síntesis del ejemplo 355:** Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

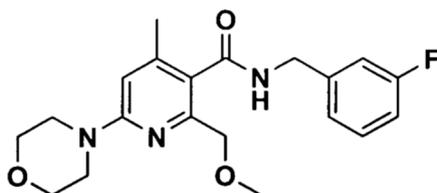
a) Síntesis de 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de 1,0 g (3,69 mmol) de 2-cloro-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo (la síntesis se describe en la sección b) del ejemplo 354) en tolueno (20 ml) se agregaron 634 mg (7,38 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 2,74 g (12,9 mmol) de K_3PO_4 , 104 mg (0,37 mmol) de tri-ciclohexil-fosfina y agua (1 ml). Después de desgasificar durante 30 min, se agregaron 82 mg (0,37 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y la solución de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. Luego, la mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 17:3) proporcionó 500 mg (1,84 mmol, 80%) de 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxilato de metilo.

b) Síntesis de amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

El 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de metilo se convirtió en la amida del ácido 2-ciclopropil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 355), $[M+H]^+$ 414,2, de acuerdo con los métodos descritos en las secciones c) y d) del ejemplo de ref. 11.

45 **Síntesis del ejemplo de ref. 356:** Amida de ácido N-[[3-fluorofenil]metil]-2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



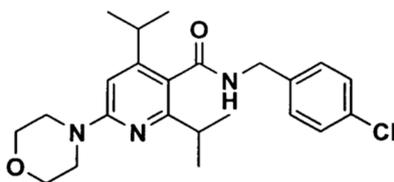
a) Síntesis de 2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de metilo

5 A una solución de 710 mg (3,6 mmol) de 6-cloro-2,4-dimetilpiridin-3-carboxilato de metilo en CCl_4 (16 ml) se agregaron 688 mg (3,90 mmol) de N-bromosuccinimida, 59 mg (0,36 mmol) de AIBN y 210 μl (3,72 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se irradió con una lámpara Wolfram de 200 W a 60°C durante 24 h. Luego, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con CCl_4 y se concentró al vacío. Después de la CC (hexano/EtOAc 97:3) del grupo, se obtuvo una mezcla de 6-cloro-2,4-dimetilpiridin-3-carboxilato de metilo, 4-(bromometil)-6-cloro-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo y 2-(bromometil)-6-cloro-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo. Esta mezcla se disolvió en dioxano (10 ml) y se agregó a 0°C a una solución preparada mediante la disolución de 594 mg (25,8 mmol) de sodio en MeOH (11 ml) a 0°C. 10 Esta mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h. Luego, la solución de reacción se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Después de la CC (hexano/EtOAc 97:3) del grupo, nuevamente se obtuvo una mezcla de 6-cloro-4-(metoximetil)-2-metilpiridin-3-carboxilato de metilo y 6-cloro-2-(metoximetil)-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo. Este material se disolvió en NMP (7,8 ml) y se agregaron 860 μl (9,85 mmol) de morfolina y 1,36 g (9,85 mmol) de K_2CO_3 seguido por calentamiento a 100°C durante 5 h. Luego, la mezcla se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 90 mg (0,32 mmol, 9%) del 2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de metilo.

b) Síntesis de amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

20 El 2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxilato de metilo se convirtió en la amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(metoximetil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 356), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,2, de acuerdo con los métodos descritos en las secciones c) y d) del ejemplode ref. 11.

Síntesis del ejemplo de ref. 357: Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-diisopropil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de 2,4-diisopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

25 A una solución de 20,0 g (126,4 mmol) de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo en metanol (100 ml) se agregaron 48,72 g (632,2 mmol) de acetato de amonio. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 d. Luego, la mezcla se concentró al vacío. El grupo se recogió con DCM (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Este grupo se disolvió en tolueno (100 ml), seguido por la adición de HCl (solución saturada en dioxano, 65 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 h y después se filtró y el sólido se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 2,2 g (8,76 mmol, 7%) de 2,4-diisopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo.

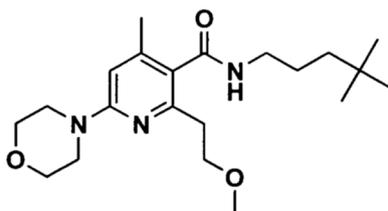
b) Síntesis de 6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-carboxilato de etilo

35 Una solución de 2,2 g (8,76 mmol) 2,4-diisopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en POCl_3 (43,8 ml) se agitó a 120°C durante 2 h. Luego, el POCl_3 en exceso se evaporó. El grupo se disolvió en EtOAc (60 ml) y la solución se lavó con una sol. sat. de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación de este grupo por CC (hexano/EtOAc 97:3) proporcionó 2,0 g (7,43 mmol, 85%) de 6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-carboxilato de etilo.

c) Síntesis de amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-diisopropil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

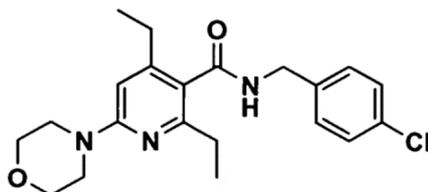
40 El 6-cloro-2,4-diisopropilpiridin-3-carboxilato de etilo se convirtió en la amida del ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-diisopropil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo de ref. 357), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,2, de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 117 seguidos por los métodos descritos en las secciones c) y d) del ejemplo de ref. 11.

Síntesis del ejemplo 358: Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



5 A una solución de 750 mg (2,17 mmol) de amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-2-vinilpiridin-3-carboxílico (sintetizada de acuerdo con los métodos descritos para el ejemplo 9) en THF (10 ml) se agregaron por goteo 730 μ l (7,6 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó por goteo una sol. aq. de NaOH 1N (4 ml) en un periodo de 0,5 h, seguido por la adición de H₂O₂ (30% en agua, 4 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Después de la CC (hexano/EtOAc 3:7) se obtuvo una mezcla de amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxílico y amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-6-morfolinpiridin-3-carboxílico. Esta mezcla se disolvió en THF (6 ml) y benceno (6 ml) y se agregaron 24 mg (0,0716 mmol) de TBAHS a RT seguido por la adición de una sol. aq. de NaOH al 25% (6 ml) y 0,450 μ l (7,16 mmol) de yodometano. Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 70°C y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Se agregaron 0,450 μ l más (7,16 mmol) de yodometano y se continuó agitando a 70°C otras 3 h. Luego, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo por CC (hexano/EtOAc 3:2) proporcionó 60 mg (0,16 mmol, 6%) de amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 358). [M+H]⁺ 377,3

Síntesis del ejemplo 359: Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-dietil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico



a) Síntesis de 6-cloro-2,4-dietilpiridin-3-carboxilato de etilo

20 A una solución de 2,73 g (14,12 mmol) de 2,4-dietilpiridin-3-carboxilato de etilo en cloroformo (109 ml) se agregaron 6,97 g (70% puro, 28,29 mmol) de mCPBA a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 h y luego se diluyó con cloroformo y se lavó con una sol. sat. de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El grupo se disolvió en POCl₃ (70 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 6,5 h. Luego, el POCl₃ en exceso se evaporó y se agregó agua fría al grupo. La mezcla se basificó con una sol. sat. de NaHCO₃ a pH ~10 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación de este residuo por CC (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 1,6 g (7,02 mmol, 20%) de 6-cloro-2,4-dietilpiridin-3-carboxilato de etilo.

b) Síntesis de amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-dietil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico

30 El 6-cloro-2,4-dietilpiridin-3-carboxilato de etilo se convirtió en la amida del ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-dietil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico (ejemplo 359), [M+H]⁺ 387,2, de acuerdo con los métodos descritos en la sección b) del ejemplo de ref. 117 seguido por los métodos descritos en la sección c) y d) del ejemplo de ref. 11.

Síntesis de ejemplos adicionales

35 La síntesis de ejemplos adicionales se llevó a cabo de acuerdo con los métodos ya descritos. La *Tabla 1* muestra qué compuesto se produjo según tal método. Es evidente para el experto en la técnica qué productos residuales y reactivos se usaron en cada caso.

Tabla 1

Ej.	Nombre químico	Prep, según ej,	MS m/z [m+H] ⁺
Ej ref.13	1-[6-etilsulfanil-5-[(3-fluorofenil)metil]carbamoil]-4-metilpiridin-2-il]piperidin-4-carboxilato de metilo	5	446,2
Ej ref.15	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	404,2
Ej ref.17	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-2-metoxifenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	420,2

Ej ref.25	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-carboxílico	8	374,2
Ej ref.26	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)piridin-3-carboxílico	8	436,2
Ej ref.27	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il]piridin-3-carboxílico	5	504,2
28	Amida de ácido N-[(4-fluorobencil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-[(E)-prop-1-enil]piridin-3-carboxílico	9	370,2
29	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico	10	372,2
Ej ref.30	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico	6	404,2
Ej ref.31	Amida del ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-carboxílico	4	403,2
Ej ref.32	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-piperidin-1-il-piridin-3-carboxílico	4	388,2
Ej ref.33	Amida de ácido 6-dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	4	348,1
Ej ref.34	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-metilamino-piridin-3-carboxílico	4	334,1
Ej ref.35	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(2-metoxietilmetilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico	4	392,2
Ej ref.36	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(2-metoxietilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico	4	378,2
Ej ref.37	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(isopropilsulfanil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	404,2
Ej ref.38	Amida de ácido 2-etoxi-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	19	374,2
Ej ref.39	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	19	360,2
Ej ref.40	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	376,1
Ej ref.41	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	408,1
Ej ref.42	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-(3-metilbutil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	352,2
Ej ref.43	Amida de ácido N-(ciclopentilmetil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	364,2
Ej ref.44	Amida de ácido N-(2-ciclopentiletil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	378,2
Ej ref.45	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(6-fluoropiridin-2-il)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	391,2
Ej ref.46	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(5-fluoropiridin-2-il)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	391,2
Ej ref.47	Amida de ácido N-(2,2-dimetilpropil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	352,2
Ej ref.48	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico	5	404,2
Ej ref.49	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-4-metilpiridin-3-carboxílico	4	418,2
Ej ref.50	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[(2-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxílico	1	448,2
Ej ref.51	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	440,2
Ej ref.52	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(4-fluorofenil)metil-metil-amino]-4-metilpiridin-3-carboxílico	4	442,2
Ej ref.53	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(3-fenilpropil)piridin-3-carboxílico	1	400,2
Ej ref.54	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-fenetilpiridin-3-carboxílico	1	386,2

Ej ref.55	Amida de ácido N-bencil-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	372,2
Ej ref.56	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-(propilsulfanil)piridin-3-carboxílico	2	404,2
Ej ref.57	Amida de ácido 2-(butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	418,2
Ej ref.58	Amida de ácido 2-etilsulfanil-5-fluor-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	408,1
Ej ref.59	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	440,2
Ej ref.60	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	440,2
Ej ref.61	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(tetrahidropiran-4-il-metil)amino]-piridin-3-carboxílico	5	432,2
Ej ref.62	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-(2-metil-propilsulfanil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	418,2
Ej ref.63	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-(2-metoxi-etilsulfanil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	420,2
Ej ref.64	Amida de ácido 2-etoxi-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	19	374,2
Ej ref.65	Amida de ácido 2-dimetilamino-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	24	373,2
Ej ref.66	Amida de ácido 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	418,2
Ej ref.67	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	380,2
Ej ref.68	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(2-tetrahidropiran-2-il-etil)piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.69	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(tetrahidropiran-2-il-metil)piridin-3-carboxílico	1	380,2
Ej ref.70	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-carboxílico	5	402,2
Ej ref.71	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[2-(4-fluorofenil)-fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	466,2
Ej ref.72	2-[[6-etilsulfanil-5-[(3-fluorofenil)metil-carbamoi]l]-4-metilpiridin-2-il]metilamino]acetato de etilo	5	420,2
Ej ref.73	Amida de ácido 6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	429,2
Ej ref.74	Amida de ácido 6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	416,2
Ej ref.75	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometilsulfanil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	472,1
Ej ref.76	Amida de ácido N-(ciclohexilmetil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	378,2
Ej ref.77	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(2-metoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	340,2
Ej ref.78	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	354,2
Ej ref.79	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-(4-metilpentil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	366,2
Ej ref.80	Amida de ácido N-butyl-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	338,2
Ej ref.81	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-pentilpiridin-3-carboxílico	1	352,2
Ej ref.82	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.83	Amida de ácido N-(2-ter-butoxietil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	382,2
Ej ref.84	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	1	392,2
Ej ref.85	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-fluor-2-(4-fluorofenil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	484,2

Ej ref.86	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	3	350,2
Ej ref.87	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	3	378,2
Ej ref.88	Amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[(2-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxílico	3	418,2
Ej ref.89	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	3	364,3
Ej ref.90	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	3	392,2
Ej ref.91	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	3	392,2
Ej ref.92	Amida de ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[(2-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxílico	3	432,2
Ej ref.93	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[3-fluor-5-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.94	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[2-fluor-3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.95	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[2-fluor-5-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.96	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-([1,4]oxazepan-4-il)piridin-3-carboxílico	5	404,2
Ej ref.97	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	456,1
Ej ref.98	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-([1,4]oxazepan-4-il)piridin-3-carboxílico	5	374,2
Ej ref.99	Amida de ácido 2-etoxi-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-([1,4]oxazepan-4-il)piridin-3-carboxílico	5	388,2
E ref.100	Amida de ácido N-[(2,3-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	408,1
Ej ref.101	Amida de ácido N-[(2,5-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	408,1
Ej ref.102	Amida de ácido N-[(3-cianofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	397,2
Ej ref.103	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(2-isopropoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	368,2
Ej ref.104	Amida de ácido N-(3,3-dimetilbutil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	366,2
Ej ref.105	Amida de ácido N-(3-ciclopentilpropil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	392,2
Ej ref.106	Amida de ácido N-(2-ciclohexiletil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	392,2
Ej ref.107	Amida de ácido N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	408,1
Ej ref.108	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[3-(4-fluorofenil)propil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	418,2
Ej ref.109	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(3-piridin-2-il-propil)piridin-3-carboxílico	1	401,2
Ej ref.110	Amida de ácido 2-butoxi-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	21	402,2
Ej ref.111	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propoxipiridin-3-carboxílico	21	388,2
Ej ref.112	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxoazetidín-1-il)piridin-3-carboxílico	16	374,1
Ej ref.113	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[3-(3-fluorofenil)propil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	418,2
Ej ref.114	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(3-piridin-3-il-propil)piridin-3-carboxílico	1	401,2
Ej ref.115	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(3-piridin-4-il-propil)piridin-3-carboxílico	1	401,2
Ej ref.116	Amida de ácido N-(5,5-dimetilhexil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	394,2

Ej ref.118	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(piridin-4-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico	5	425,2
Ej ref.119	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(piridin-3-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico	5	425,2
Ej ref.121	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(piridin-2-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico	5	425,2
Ej ref.122	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(piridin-3-il-metilamino)piridin-3-carboxílico	5	411,2
Ej ref.124	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	406,1
Ej ref.125	Amida de ácido N-[(3-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	406,1
Ej ref.126	Amida de ácido 6-[bis(2-metoxietil)amino]-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	436,2
Ej ref.127	Amida de ácido 2-(etil-metilamino)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	20	387,2
Ej ref.128	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-(3-metoxipropil-metilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	406,2
Ej ref.129	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[3-(2-fluorofenil)propil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	418,2
Ej ref.130	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[3-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	1	456,1
Ej ref.131	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[3-(metoximetil)fenil]-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	416,2
Ej ref.132	Amida de ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	117	424,2
Ej ref.133	Amida de ácido 2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	117	376,2
Ej ref.134	Amida de ácido N-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	416,2
Ej ref.135	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[2-fluor-4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.136	Amida de ácido 6-(azepan-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	402,2
Ej ref.137	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	402,2
Ej ref.140	Amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	117	362,2
Ej ref.141	Amida de ácido N-(3-ciclopropil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	364,2
Ej ref.142	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[3-fluor-4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	458,1
Ej ref.143	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-carboxílico	258	403,2
Ej ref.144	Amida de ácido 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	431,2
Ej ref.145	Amida de ácido N-[(4-cianofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	397,2
Ej ref.46	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-(metoximetil)fenil]-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	416,2
Ej ref.147	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	434,2
Ej ref.148	Amida de ácido N-[(4-dimetilaminofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	415,2
Ej ref.149	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	434,2
Ej ref.150	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-3-carboxílico	5	417,2
Ej ref.151	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(6-oxa-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-carboxílico	5	402,2
Ej ref.152	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	366,2

Ej ref.153	Amida de ácido 4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	1	378,1
Ej ref.155	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	154	394,1
Ej ref.156	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	154	394,1
Ej ref.157	Amida de ácido 4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	154	426,1
Ej ref.158	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(6-oxo-2,3,4,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)piridin-3-carboxílico	5	443,2
Ej ref.159	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxa-6-azabicyclo[2.2.1]heptan-6-il)piridin-3-carboxílico	5	402,2
Ej ref.160	Amida de ácido N-(3-cianopropil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	349,2
Ej ref.161	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(p-tolilmetil)piridin-3-carboxílico	1	386,2
Ej ref.162	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-(3-metilsulfonil-propil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	402,1
Ej ref.163	Amida de ácido N-(4-cianobutil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	363,2
Ej ref.164	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(m-tolilmetil)piridin-3-carboxílico	1	386,2
Ej ref.165	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	117	376,1
Ej ref.166	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etoxi-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	117	390,2
Ej ref.167	Amida de ácido 6-(2-etilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	418,2
Ej ref.168	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-2-metilsulfanil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	154	392,1
Ej ref.170	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metilpiridin-2-il-amino)piridin-3-carboxílico	5	411,2
Ej ref.173	Amida de ácido 2-(etilmetilamino)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	172	401,2
Ej ref.175	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(tetrahidropiran-3-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico	5	432,2
Ej ref.177	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	404,2
Ej ref.178	Amida de ácido 6-(3-etilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	418,2
Ej ref.179	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3R)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	434,2
Ej ref.180	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3S)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	434,2
Ej ref.181	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	374,2
Ej ref.182	Amida de ácido 2-etoxi-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	388,2
Ej ref.183	Amida de ácido 2-dimetilamino-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	172	377,3
Ej ref.184	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(etilmetilamino)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	172	391,3
185	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	169	376,3
Ej ref.186	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	364,3
Ej ref.187	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	378,3
Ej ref.188	Amida de ácido 2-(etilmetilamino)-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	174	437,2

Ej ref.189	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(etilmetilamino)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	377,3
Ej ref.190	Amida de ácido 2-(etilmetilamino)-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	174	389,2
Ej ref.191	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-(etilmetil-amino)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	403,2
Ej ref.192	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-etilsulfanil-piridin-3-carboxílico	176	380,2
Ej ref.193	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	394,2
194	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico	169	400,2
195	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico	169	390,3
196	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	169	384,2
197	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico	169	386,2
198	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	169	374,3
199	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico	169	376,3
Ej ref.200	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metilpiridin-4-il-amino)piridin-3-carboxílico	171	411,2
Ej ref.201	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-3-metilfenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	404,2
Ej ref.202	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(2-hidroxil-3-fenilpropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	416,2
Ej ref.203	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-(etilmetil-amino)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	405,2
Ej ref.204	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-(etilmetil-amino)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	405,2
Ej ref.205	Amida de ácido 2-dimetilamino-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	373,2
Ej ref.206	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-dimetilamino-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	391,2
Ej ref.207	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	5	420,1
Ej ref.208	Amida de ácido N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	400,2
Ej ref.209	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-heptil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	380,2
Ej ref.210	Amida de ácido 6-dimetilamino-N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	338,2
Ej ref.211	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-6-(2-metoxietilmetilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	382,2
Ej ref.212	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-6-(3-metoxipropilmetilamino)-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	396,3
Ej ref.213	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-propilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico	258	432,2
Ej ref.215	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	214	390,2
216	Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	386,2
Ej ref.217	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-hexil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	366,2
Ej ref.218	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-(metiltetrahidrofuran-3-il-amino)piridin-3-carboxílico	5	394,2
Ej ref.219	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-(2-metilmorfolin-4-il)piridin-3-carboxílico	5	394,2
220	Amida de ácido 2-ter-butil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	376,3

221	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(1-metil-propil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	376,3
Ej ref.222	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)piridin-3-carboxílico	5	416,2
Ej ref.223	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(2R)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	434,2
Ej ref.224	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	434,2
Ej ref.225	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	422,2
Ej ref.226	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	392,2
Ej ref.227	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	416,2
Ej ref.228	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(2-hidroxi-4-metilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	382,2
Ej ref.229	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[2-(2-metoxietil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	448,2
Ej ref.230	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(5-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	396,2
Ej ref.231	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-[(3-metilsulfonil-fenil)metil]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	450,1
Ej ref.232	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridin-6-il]piridin-3-carboxílico	258	505,2
Ej ref.233	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	422,2
Ej ref.234	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	392,2
Ej ref.235	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	176	406,2
Ej ref.236	Amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	176	376,2
Ej ref.237	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	176	454,2
Ej ref.238	Amida de ácido 2-metoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	176	424,2
Ej ref.239	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[3-(metoximetil)azetidín-1-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	5	404,2
Ej ref.240	Amida de ácido 6-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	418,2
Ej ref.241	Amida de ácido 2-dimetilamino-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	174	423,2
Ej ref.242	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-dimetilamino-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	391,2
Ej ref.243	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-7-il]piridin-3-carboxílico	5	494,2
Ej ref.244	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-dimetilamino-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	389,2
Ej ref.245	Amida de ácido 2-dimetilamino-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	174	363,3
Ej ref.246	Amida de ácido 2-dimetilamino-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	174	375,2
Ej ref.247	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-[(4-metilsulfonil-fenil)metil]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	450,1
Ej ref.248	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-6-[(3R)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	434,2
Ej ref.249	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)metil]-6-[(3S)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	434,2
250	Amida de ácido 2-ter-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	386,2

Ej ref.251	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridin-3-carboxílico	258	471,2
Ej ref.252	Amida de ácido 6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	418,2
Ej ref.254	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-6-[(2R)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	450,2
Ej ref.255	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	450,2
Ej ref.256	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-6-[(3R)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	450,2
Ej ref.257	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etilsulfanil-6-[(3S)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	450,2
Ej ref.259	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(4-metoxiciclohexil)metilamino]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	446,2
Ej ref.260	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	258	458,1
Ej ref.261	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metiltetrahidropiran-3-il-amino)piridin-3-carboxílico	258	418,2
Ej ref.262	Amida de ácido 6-(3,5-dimetilmorfolin-4-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	418,2
Ej ref.264	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	263	420,2
265	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	169	402,2
266	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico	169	402,2
Ej ref.267	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(3-hidroxil-4,4-dimetil-pentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	396,2
Ej ref.268	Amida de ácido N-[(4-ciano-3-fluorofenil)metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	415,2
Ej ref.269	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluoroetoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	408,1
Ej ref.270	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	426,1
Ej ref.271	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-(ciclopropil-metoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	416,2
Ej ref.272	Amida de ácido 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	410,2
Ej ref.273	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-etoxi-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	176	404,2
Ej ref.274	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	138	394,2
Ej ref.275	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	139	394,2
Ej ref.276	Amida del ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	400,2
277	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(3S)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	432,2
278	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(2-metil-butil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	390,3
279	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(1,1-dimetil-propil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	390,3
Ej ref.280	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-(metiltetrahidropiran-3-il-amino)piridin-3-carboxílico	258	408,3
Ej ref.281	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[(4-nitrofenil)metil]piridin-3-carboxílico	1	417,2
282	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	169	400,2
Ej ref.283	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-dimetilaminoetiloxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	433,2
Ej ref.284	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(4-fluor-3-metoxifenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	420,2

Ej ref.286	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(3-hidroxi-4-metilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	382,2
Ej ref.287	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluor-4-metoxifenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	420,2
Ej ref.288	Amida de ácido N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	438,2
Ej ref.289	Amida de ácido N-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	414,2
290	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	285	430,2
Ej ref.291	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	263	420,2
Ej ref.292	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	263	420,2
Ej ref.294	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil(tetrahidrofuran-2-il-metil)amino]piridin-3-carboxílico	5	418,2
Ej ref.295	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	171	404,2
Ej ref.296	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	171	404,2
Ej ref.297	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[metil-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]piridin-3-carboxílico	171	492,2
Ej ref.299	Amida de ácido 6-(azetidín-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	293	360,1
Ej ref.301	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(metiltetrahidrofuran-3-il-amino)piridin-3-carboxílico	171	404,2
Ej ref.302	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(N-metilanelino)piridin-3-carboxílico	171	410,2
Ej ref.303	Amida de ácido 6-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	171	422,2
Ej ref.304	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)piridin-3-carboxílico	171	436,2
Ej ref.305	Amida de ácido 6-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metilpiridin-3-carboxílico	171	422,2
Ej ref.306	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(2,4,4-trimetilpentil)piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.308	Amida de ácido N-(4,4-difluoropentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	388,2
309	Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	372,2
310	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	390,2
311	Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	23	422,2
313	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico	23	362,3
314	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	362,3
315	Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	23	374,2
316	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	390,2
Ej ref.318	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(4-metoxi-4-metilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	396,2
Ej ref.319	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-(4-fluor-4-metilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	384,2
320	Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	23	374,2
321	Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico	23	390,2
322	Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico	23	390,2

323	Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	23	422,2
Ej ref.324	Amida de ácido N-(4,4-dimetil-2-oxopentil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.325	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-carboxílico	258	416,2
326	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico	23	388,2
327	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	388,2
328	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	360,3
329	Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico	355	372,2
330	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	370,2
331	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	370,2
332	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,4-difluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	388,2
333	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,5-difluorofenil)-metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	388,2
334	Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico	355	420,2
335	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	386,2
Ej ref.337	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxi-etilsulfanil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	2	410,2
Ej ref.338	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(4-fluorofenil)metil-(3-metoxipropil)amino]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	500,2
Ej ref.339	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(3,4,4-trimetilpentil)piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.340	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[3-(2-metoxietil)morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	448,2
Ej ref.342	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-6-[(4-fluorofenil)metil-(2-metoxi-til)-amino]-4-metilpiridin-3-carboxílico	258	486,2
Ej ref.343	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-[3-(3-metil-oxetan-3-il)propil]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.344	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpent-2-inil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	376,2
Ej ref.345	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-carboxílico	258	416,2
347	Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	23	402,2
Ej ref.348	Amida de ácido N-(4,4-dimetilhexil)-2-etilsulfanil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	394,2
Ej ref.349	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	176	394,3
Ej ref.350	Amida de ácido 2-etilsulfanil-4-metil-N-[3-(1-metil-ciclopropil)propil]-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	378,2
351	Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	355	414,2
Ej ref.352	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-3-carboxílico	1	448,2
Ej ref.353	Amida de ácido 2-etilsulfanil-N-[[4-fluor-3-(hidroximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico	1	420,2
362	Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-tetrahidropiran-4-il-piridin-3-carboxílico	354	403,3

Experimentos farmacológicos

Método I. Ensayo de fluorescencia usando un colorante sensible al voltaje (fluorimetría)

5 Se cultivaron adherentemente a 37°C, CO₂ al 5% y 95% de humedad células humanas CHO-K1 que expresan los canales KCNQ2/3 en botellas de cultivo celular (por ejemplo matraces de TC de 80 cm², Nunc) con DMEM-alto contenido de glucosa (Sigma Aldrich, D7777) que incluían FCS al 10% (PAN Biotech, por ejemplo 3302-P270521) o alternativamente Medio Alfa MEM (1x, líquido, Invitrogen, #22571), suero fetal de ternera al 10% (FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y los antibióticos seleccionados necesarios.

10 Antes de sacar de la siembra para las mediciones, las células se lavaron con tampón DPBS 1 x Ca²⁺/sin Mg²⁺ (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprendieron del fondo del recipiente de cultivo usando Acutasa (PAA Laboratories, #L11-007) (incubación con Acutasa durante 15 min a 37°C). El número de células se determina usando un contador celular CASY^{MR} (TCC, Schärfe System). Dependiendo de la densidad óptima para cada línea celular individual, se sembraron 20.000-30.000 células/pocillo/100 µl en placas de ensayo CellBIND^{MR} Corning^{MR} de 96 pocillos (Microplacas de Poliestireno Negro de Fondo Claro Plano, #3340). Las células recién sembradas se dejaron asentarse durante una hora a temperatura ambiente, seguido por incubación durante 24 horas a 37°C, CO₂ al 5% y 95% de humedad.

15 El colorante fluorescente sensible al voltaje del Equipo de Ensayo Potencial de Membrana (parte de formato A Granel Red^{MR} R8123 para FLIPR, MDS Analytical Technologies^{MR}) se prepara disolviendo el contenido de un recipiente *Componente A Rojo del Equipo de Ensayo Potencial de Membrana* en 200 ml de amortiguador extracelular (amortiguador 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 lavaron una vez con 200 µl de tampón ES, luego se cargaron durante 45 min a temperatura ambiente en 100 µl de solución de colorante en la oscuridad.

20 Las mediciones de fluorescencia se llevaron a cabo en un instrumento BGM Labtech FLUOstar^{MR}, BMG Labtech NOVOstar^{MR} o BMG Labtech POLARstar^{MR} (525 nm de excitación, 560 nm de emisión, modo de Lectura de Fondo). Después de incubación con el colorante, 50 µl de las sustancias de prueba en las concentraciones deseadas, ó 50 µl de tampón ES para fines de control, se aplican a los pocillos de la placa de ensayo y se incuban durante 30 min a temperatura ambiente mientras se protegen de la luz. Después se mide la intensidad de la fluorescencia del colorante durante 5 min y el valor de fluorescencia F₁ de cada pozo se determina de este modo en un tiempo constante, determinado. Luego se agregan 15 µl de una disolución de KCl a cada pozo (concentración final de iones potasio 92 mM). Posteriormente se monitorea el cambio en la intensidad de la fluorescencia, hasta que todos los valores relevantes han sido obtenidos (principalmente 5-30 min). En una aplicación de KCl después del tiempo determinado, se determina un valor de fluorescencia F₁, en este caso en el momento del pico de la fluorescencia.

30 Para el cálculo, la intensidad de la fluorescencia F₂ se corrige por la intensidad de la fluorescencia F₁, y la actividad (ΔF/F) del compuesto objetivo en el canal de potasio se determina como sigue:

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

Con el fin de determinar si una sustancia tiene actividad agonista, $\frac{\Delta F}{F}$ se puede relacionar con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de los pocillos

35 control. $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ se determina mediante la adición al pocillo de solamente la solución amortiguadora en vez de la sustancia de prueba, determinando el valor F_{1K} de la intensidad de la fluorescencia, la adición de los iones potasio como se describió anteriormente, y la medición de un valor F_{2K} de la intensidad de la fluorescencia. F_{2K} y F_{1K} entonces se calculan como sigue:

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

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

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

40 Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ es posible concluir que un compuesto objetivo tiene

$$\frac{\Delta F}{F}$$

actividad agonista si $\frac{\Delta F}{F}$ aumenta de forma dependiente de la dosis.

Los cálculos de los valores EC₅₀ e IC₅₀ se llevan a cabo con la ayuda de un software "Prism v4.0" (GraphPad Software^{MR}).

Método II. Prueba Tail-flick de baja intensidad (rata)

- 5 En la prueba Tail-flick de baja intensidad, se lleva a cabo la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos de acuerdo con la invención por un estímulo térmico nocivo agudo, midiendo el reflejo de retiro de la cola de la rata (coletazo) en respuesta a un haz 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)). Para este fin, las ratas se colocaron en un retenedor de plexiglás y se enfocó un haz 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 dar como resultado una latencia media de retiro control pre-fármaco de aproximadamente 7 s, permitiendo así una modulación supraespinal del reflejo nociceptivo mediado espinalmente. Se aplicó un tiempo de corte de 30 s para evitar daño al tejido. Se usaron ratas Sprague-Dawley machos (Janvier, Le Genest St. Isle, Frankreich) con pesos de 200-250 g. Se usaron 10 ratas por grupo. Antes de la administración de un compuesto de acuerdo con la invención, los animales fueron pre-evaluados dos veces en el curso de cinco minutos y se calculó la media de estas mediciones como la media preprueba.
- 10 Se determinó el efecto antinociceptivo en 20, 40 y 60 min después de la administración peroral del compuesto. El efecto antinociceptivo se calculó con base en el aumento en la latencia del retiro de la cola de acuerdo con la siguiente fórmula y se expresa como el porcentaje del efecto posible máximo (MPE [%]):

$$MPE = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] * 100$$

- 20 Aquí, T₀ es el tiempo de latencia control antes del tiempo de latencia T₁, después de la administración del compuesto, T₂ es el tiempo de corte y MPE es el efecto posible máximo. El uso de análisis variante (ANOVA de mediciones repetidas) permitió la evaluación de las diferencias estadísticamente significativas entre los compuestos de acuerdo con la invención y el grupo de vehículo. El nivel de significancia se estableció en p ≤ 0.05. Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto particular de acuerdo con la invención se administró en 3-5 dosis que se incrementan logarítmicamente, incluyendo una dosis de umbral y una dosis eficaz máxima, y los valores ED₅₀ se determinaron con la ayuda de análisis de regresión. El cálculo de ED₅₀ se realizó en el momento de la eficacia máxima (usualmente 20 min después de la administración de los compuestos).

Datos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinaron como se describió aquí anteriormente (experimentos farmacológicos, métodos I y II respectivamente).

- 30 Los correspondientes datos farmacológicos se resumen en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Ejemplo	% eficacia de Fluorimetría (retigabina=100%)	Fluorimetría EC ₅₀ /IC ₅₀ [nM]	Baja intensidad de coletazo, rata, peroral, ED ₅₀ o MPE (dosis) [mg/kg]
Ej. Ref. 1	160	56	78 (4,64)
Ej. Ref. 2	171	134	4,3
Ej. Ref. 3	132	233	
Ej. Ref. 4	158	124	94 (10)
Ej. Ref. 5	111	269	
Ej. Ref.	140	3875	
Ej. Ref. 7	44		
Ej. Ref. 8	71	442	
9	174	740	
10	176	181	81 (10)
Ej. Ref. 11	41	175	
Ej. Ref. 12	210	2010	
Ej. Ref. 13	145	1094	
Ej. Ref. 14	16		
Ej. Ref. 15	93	7063	
Ej. Ref. 16	149	2521	
Ej. Ref. 17	21		
Ej. Ref. 18	224	98	
Ej. Ref. 19	155	736	79 (10)
Ej. Ref. 20	140	782	

ES 2 678 899 T3

Ej. Ref. 21	146	1221	
22	166	790	
23	182	113	
Ej. Ref. 24	210	308	
Ej. Ref. 25	162	211	
Ej. Ref. 26	155	132	
Ej. Ref. 27	132	151	
29	185	236	
Ej. Ref. 30	144	1315	
Ej. Ref. 31	23		
Ej. Ref. 32	166	132	
Ej. Ref. 33	110	639	
Ej. Ref. 34	37	1832	
Ej. Ref. 35	153	635	
Ej. Ref. 36	125	6001	
Ej. Ref. 37	148	99	
Ej. Ref. 38	144	219	
Ej. Ref. 39	143	645	61 (10)
Ej. Ref. 40	168	587	84 (10)
Ej. Ref. 41	169	69	92 (6,81)
Ej. Ref. 42	169	571	
Ej. Ref. 43	189	679	
Ej. Ref. 44	116	87	
Ej. Ref. 45	151	3166	
Ej. Ref. 46	143	4834	
Ej. Ref. 47	119	2607	
Ej. Ref. 48	145	217	
Ej. Ref. 49	143	1463	
Ej. Ref. 50	-97	63	
Ej. Ref. 51	-84	541	
Ej. Ref. 52	122	235	
Ej. Ref. 53	191	248	
Ej. Ref. 54	103	2123	
Ej. Ref. 55	162	260	
Ej. Ref. 56	167	77	
Ej. Ref.	169	47	
Ej. Ref. 58	173	2286	
Ej. Ref. 59	128	70	
Ej. Ref.	128	126	
Ej. Ref. 61	110	528	
Ej. Ref. 62	164	47	
Ej. Ref. 63	157	585	
Ej. Ref. 64	137	216	
Ej. Ref. 65	238	1058	
Ej. Ref. 66	109	983	
Ej. Ref. 67	244	42	100 (10)
Ej. Ref. 68	134	7371	
Ej. Ref. 69	160	4479	
Ej. Ref. 70	175	163	
Ej. Ref. 71	-102	275	
Ej. Ref. 72	93	2085	
Ej. Ref. 73	67	3008	
Ej. Ref. 74	70	702	
Ej. Ref. 75	135	61	
Ej. Ref. 76	179	91	
Ej. Ref. 77	40		
Ej. Ref. 78	31		
Ej. Ref. 79	215	206	46 (10)
Ej. Ref. 80	147	2168	
Ej. Ref. 81	163	662	
Ej. Ref. 82	117	118	

ES 2 678 899 T3

Ej. Ref. 83	182	2804	
Ej. Ref. 84	203	357	
Ej. Ref. 85	-61	107	
Ej. Ref. 86	236	172	
Ej. Ref. 87	138	311	
Ej. Ref. 88	-83	253	
Ej. Ref. 89	268	138	
Ej. Ref. 90	134	122	
Ej. Ref. 91	127	117	
Ej. Ref. 92	-79	128	
Ej. Ref. 93	103	54	
Ej. Ref. 94	111	39	
Ej. Ref. 95	62	56	
Ej. Ref. 96	173	1098	
Ej. Ref. 97	136	67	
Ej. Ref. 98	146	2310	
Ej. Ref. 99	134	899	
Ej. Ref. 100	98	118	
Ej. Ref. 101	100	133	
Ej. Ref. 102	138	1223	
Ej. Ref. 103	142	4522	
Ej. Ref. 104	100	1401	
Ej. Ref. 105	207	179	
Ej. Ref. 106	160	172	
Ej. Ref. 107	90	88	
Ej. Ref. 108	203	317	
Ej. Ref. 109	53		
Ej. Ref. 110	163	71	
Ej. Ref. 111	153	109	
Ej. Ref. 112	130	2742	
Ej. Ref. 113	192	212	
Ej. Ref. 114	126	9381	
Ej. Ref. 115	96	7972	
Ej. Ref. 116	210	131	
Ej. Ref. 117	128	268	
Ej. Ref. 118	3		
Ej. Ref. 119	91	2422	
Ej. Ref. 120	10		
Ej. Ref. 121	35		
Ej. Ref. 122	68	8894	
Ej. Ref. 123	67		
Ej. Ref. 124	149	82	
Ej. Ref. 125	152	87	
Ej. Ref. 126	145	2093	
Ej. Ref. 127	238	385	
Ej. Ref. 128	142	785	
Ej. Ref. 129	206	221	
Ej. Ref. 130	148	74	
Ej. Ref. 131	137	1247	
Ej. Ref. 132	122	110	
Ej. Ref. 133	235	392	
Ej. Ref. 134	159	1137	
Ej. Ref. 135	43	54	
Ej. Ref. 136	171	108	
Ej. Ref. 137	151	1066	
Ej. Ref. 138	125	170	
Ej. Ref. 139	146	770	
Ej. Ref. 140	227	1121	
Ej. Ref. 141	167	242	
Ej. Ref. 142	125	38	
Ej. Ref. 143	28		

ES 2 678 899 T3

Ej. Ref. 144	59		
Ej. Ref. 145	145	673	
Ej. Ref. 146	159	2493	
Ej. Ref. 147	153	530	
Ej. Ref. 148	105	3624	
Ej. Ref. 149	136	451	
Ej. Ref. 150	98	9647	
Ej. Ref. 151	92	12116	
Ej. Ref. 152	249	63	
Ej. Ref. 153	210	676	
Ej. Ref. 154	154	394	
Ej. Ref. 155	158	152	
Ej. Ref. 156	167	157	
Ej. Ref. 157	127	166	
Ej. Ref. 158	60		
Ej. Ref. 159	149	1258	
Ej. Ref. 160	70		
Ej. Ref. 161	143	366	
Ej. Ref. 162	21		
Ej. Ref. 163	73		
Ej. Ref. 164	122	237	
Ej. Ref. 165	135	230	
Ej. Ref. 166	134	117	
Ej. Ref. 167	137	113	
Ej. Ref. 168	149	132	
169	197	24	
Ej. Ref. 170	84	1238	
Ej. Ref. 171	62	1944	
Ej. Ref. 172	246	378	
Ej. Ref. 173	259	201	
Ej. Ref. 174	221	422	
Ej. Ref. 175	114	870	
Ej. Ref. 176	215	136	
Ej. Ref. 177	174	97	
Ej. Ref. 178	147	54	
Ej. Ref. 179	190	243	
Ej. Ref. 180	123	86	
Ej. Ref. 181	167	255	
Ej. Ref. 182	146	125	
Ej. Ref. 183	221	168	
Ej. Ref. 184	228	221	
185	238	15	
Ej. Ref. 186	240	63	
Ej. Ref. 187	242	49	
Ej. Ref. 188	154	343	
Ej. Ref. 189	225	284	
Ej. Ref. 190	207	2504	
Ej. Ref. 191	214	265	
Ej. Ref. 192	236	46	
Ej. Ref. 193	246	29	
194	189	31	
195	242	13	
196	197	103	
197	211	142	
198	246	19	
199	232	50	
Ej. Ref. 200	22		
Ej. Ref. 201	127	135	
Ej. Ref. 202	129	5986	
Ej. Ref. 203	220	219	
Ej. Ref. 204	239	141	

ES 2 678 899 T3

Ej. Ref. 205	205	898	
Ej. Ref. 206	207	402	
Ej. Ref. 207	183	69	
Ej. Ref. 208	61	281	
Ej. Ref. 209	192	234	
Ej. Ref. 210	223	187	
Ej. Ref. 211	225	143	
Ej. Ref. 212	200	152	
Ej. Ref. 213	131	49	
Ej. Ref. 214	194	224	
Ej. Ref. 215	191	147	
216	181	69	
Ej. Ref. 217	181	407	
Ej. Ref. 218	194	272	
Ej. Ref. 219	212	91	
220	166	682	
221	259	22	
Ej. Ref. 222	56	7306	
Ej. Ref. 223	137	3662	
Ej. Ref. 224	136	693	
Ej. Ref. 225	173	71	
Ej. Ref. 226	186	129	
Ej. Ref. 227	165	4193	
Ej. Ref. 228	180	2451	
Ej. Ref. 229	132	719	
Ej. Ref. 230	131	12909	
Ej. Ref. 231	61	10432	
Ej. Ref. 232	131	112	
Ej. Ref. 233	196	70	
Ej. Ref. 234	195	124	
Ej. Ref. 235	235	196	
Ej. Ref. 236	227	469	
Ej. Ref. 237	148	56	
Ej. Ref. 238	164	102	
Ej. Ref. 239	125	1820	
Ej. Ref. 240	174	394	
Ej. Ref. 241	160	558	
Ej. Ref. 242	214	366	
Ej. Ref. 243	105	1284	
Ej. Ref. 245	225	345	
Ej. Ref. 246	173	4103	
Ej. Ref. 247	38		
Ej. Ref. 248	223	313	
Ej. Ref. 249	129	82	
250	196	371	
Ej. Ref. 251	97	1591	
Ej. Ref. 252	137	274	
Ej. Ref. 253	79	5737	
Ej. Ref. 254	113	943	
Ej. Ref. 255	121	169	
Ej. Ref. 256	221	101	
Ej. Ref. 257	125	23	
Ej. Ref. 258	170	301	
Ej. Ref. 259	133	298	
Ej. Ref. 260	127	149	
Ej. Ref. 261	96	786	
Ej. Ref. 262	182	374	
Ej. Ref. 263	114	4142	
Ej. Ref. 264	184	1562	
265	206	28	
266	210	57	

ES 2 678 899 T3

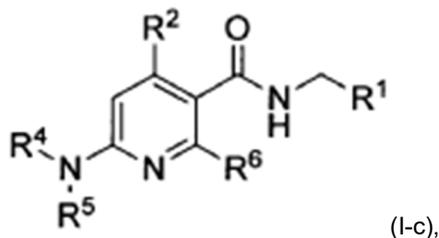
Ej. Ref. 267	223	247	
Ej. Ref. 268	142	286	
Ej. Ref. 269	119	147	
Ej. Ref. 270	97	24	
Ej. Ref. 271	128	93	
Ej. Ref. 272	96	78	
Ej. Ref. 273	163	137	
Ej. Ref. 274	217	234	
Ej. Ref. 275	208	63	
Ej. Ref. 276	102	143	
277	129	17	
278	225	36	
279	172	430	
Ej. Ref. 280	165	302	
Ej. Ref. 281	109	311	
282	182	40	
Ej. Ref. 283	22		
Ej. Ref. 284	94	648	
285	126	157	
Ej. Ref. 286	198	1754	
Ej. Ref.	153	971	
Ej. Ref. 288	138	435	
Ej. Ref. 289	129	2816	
290	136	314	
Ej. Ref. 291	53	7952	
Ej. Ref. 292	32		
Ej. Ref. 293	125	488	
Ej. Ref. 294	129	1034	
Ej. Ref. 295	188	50	
Ej. Ref. 296	222	189	
Ej. Ref. 297	125	177	
Ej. Ref. 298	127	4585	
Ej. Ref. 299	104	920	
Ej. Ref. 301	132	767	
Ej. Ref. 302	93	278	
Ej. Ref. 303	54	1148	
Ej. Ref. 304	81	348	
Ej. Ref. 305	57		
Ej. Ref. 306	33		
Ej. Ref. 307	104	178	
Ej. Ref. 308	249	397	
309	168	71	
310	174	43	
311	146	45	
Ej. Ref. 312	135	6699	
313	229	62	
314	242	18	
315	187	314	
316	160	29	
Ej. Ref. 317	116	1123	
Ej. Ref. 318	193	2880	
Ej. Ref. 319	233	348	
320	192	826	
321	162	83	
322	193	80	
323	130	102	
Ej. Ref. 324	166	834	
Ej. Ref. 325	153	282	
326	163	59	
327	173	50	
328	230	44	

ES 2 678 899 T3

329	170	763	
330	156	168	
331	144	148	
332	166	109	
333	169	98	
334	124	96	
335	162	85	
Ej. Ref. 336	183	430	
Ej. Ref. 337	237	117	
Ej. Ref. 338	73	320	
Ej. Ref. 339	202	37	
Ej. Ref. 340	152	274	
Ej. Ref. 341	22		
Ej. Ref. 342	124	291	
Ej. Ref. 343	163	6843	
Ej. Ref. 344	253	41	
Ej. Ref. 345	200	122	
Ej. Ref. 346	157	729	
347	156	41	
Ej. Ref. 348	228	22	
Ej. Ref. 349	216	284	
Ej. Ref. 350	226	79	
351	118	489	
Ej. Ref. 352	166	287	
Ej. Ref. 353	46		
354	204	1535	
355	167	721	
Ej. Ref. 356	140	6322	
Ej. Ref. 357	17		
358	234	1126	
359	141	237	

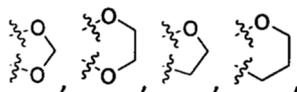
Reivindicaciones

1. Compuesto sustituido de fórmula general (I-c)



donde

- 5 R¹ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido;
- 10 R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ o OCH₃;
- 15 R⁴ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) no sustituido o mono- o polisustituido; un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido mediante un puente, preferentemente en cada caso unido mediante puente, de un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o un heteroarilo, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros o el heteroarilo se enlaza vía un átomo de carbono;
- 20 R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), preferentemente un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido;
- o
- 25 R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los conecta, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros no sustituido o mono- o polisustituido,
- 30 R⁶ representa un grupo alifático(C₂₋₆) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁) no está sustituido; o representa un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, con al menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, OH, =O, un grupo O-alifático(C₁), OCF₃, CF₃, un grupo alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros puede estar en cada caso opcionalmente unido mediante un grupo alifático(C₁) no sustituido; con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros está enlazado vía un átomo de carbono, donde el "grupo alifático" y el "residuo alifático" en cada caso puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; donde el "grupo cicloalifático" y el "grupo heterocicloalifático" en cada caso puede ser saturado o insaturado,
- 35 donde "mono- o polisustituido" con respecto a "grupo alifático" y "residuo alifático" se refiere, con respecto a los grupos o residuos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, un grupo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, un grupo O-alifático(C₁₋₄), O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;
- 40 donde "mono- o polisustituido" con respecto a "grupo cicloalifático" y "grupo heterocicloalifático" se refiere, con respecto a los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, un grupo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), =O, OH, OCF₃, un grupo O-alifático(C₁₋₄), un grupo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un grupo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, CHO, COOH, un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un C(=O)-NH(grupo alifático(C₁₋₄)) y C(=O)-N(grupo alifático(C₁₋₄))₂;
- 45 donde "mono- o polisustituido" con respecto a "arilo" y "heteroarilo" se refiere, con respecto a los grupos correspondientes, a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂,
- 50



NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, un grupo NH-C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo NH-S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), OH, OCF₃, un grupo O-alifático(C₁₋₄), un grupo O-C(=O)-alifático(C₁₋₄), SH, SCF₃, un grupo S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂OH, un grupo S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-O-alifático(C₁₋₄), un grupo S(=O)₂-NH-alifático(C₁₋₄), CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, un grupo alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-alifático(C₁₋₄), un grupo C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, un grupo C(=O)-NH(alifático(C₁₋₄)) y un grupo C(=O)-N(alifático(C₁₋₄))₂;

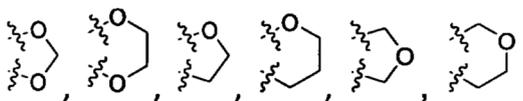
en forma de compuestos libres, de racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

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

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

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

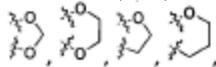


bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el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

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ u O-CH₃;

R⁴ denota un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde

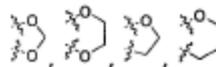
el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por un grupo alifático(C₁₋₈), el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), C(=O)-O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, con la condición de que si R⁴ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros está enlazado por un átomo de carbono, o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,



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

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆) y un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno que los une, opcionalmente pueden estar condensados con arilo o heteroarilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros

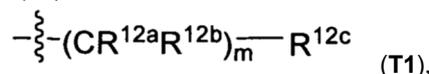
formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un grupo cicloalifático(C₃₋₆), un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

R⁶ denota un grupo alifático(C₂₋₆), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁), OCF₃, donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está sustituido,

o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₆) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, O-alifático(C₁), OCF₃, CF₃ y alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está sustituido y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso opcionalmente pueden estar unidos en puente por medio de un grupo alifático(C₁) no sustituido, con la condición de que si R⁶ denota un grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros se enlaza por medio de un átomo de carbono.

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

R¹ representa la estructura parcial (T1)



Donde:

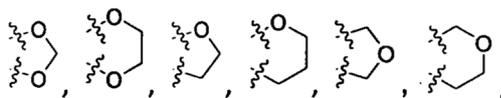
m denota 0, 1, 2, 3 ó 4,

R^{12a} y R^{12b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) o C(=O)-OH, o conjuntamente denotan =O; preferentemente cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, y

R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

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

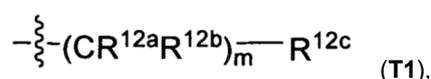
o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CF₃,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



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

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

R¹ representa la estructura parcial (T1),



donde:

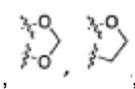
m denota 0, 1, 2 ó 3,

R^{12a} y R^{12b} cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄), o conjuntamente denotan =O, y

R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), CN, S(=O)₂-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

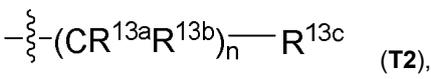
o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃, NO₂, N(alifático(C₁₋₄))₂



C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅, , cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo, donde en cada caso el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo está no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH.

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

R⁴ representa la estructura parcial (T2)



donde:

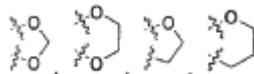
n denota 0, 1, 2, ó 3,

R^{13a} y R^{13b}, cada uno independientemente del otro, representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) o C(=O)-OH, o conjuntamente denotan =O, y

R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

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

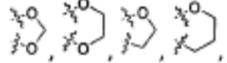
o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH,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



bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH,

R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₁₀), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno que los une un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, C(=O)-OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN y alifático(C₁₋₄), cicloalifático(C₃₋₆) y heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) y el grupo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros en cada caso pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con arilo o heteroarilo, donde los grupos arilo o heteroarilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, cicloalifático(C₃₋₆), heterocicloalifático de 3 a 6 miembros

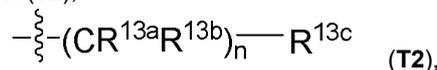


bencilo, fenilo, tienilo, y piridilo, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o con un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, preferentemente oxetanilo u oxiranilo, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NH(alifático(C₁₋₄)), N(alifático(C₁₋₄))₂, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el bencilo, fenilo, tienilo y piridilo en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, CN,

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

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

R⁴ representa la estructura parcial (T2),



donde:

10 n denota 0, 1, 2, ó 3,

R^{13a} y R^{13b} cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I, un grupo O-alifático(C₁₋₄) o alifático(C₁₋₄) o conjuntamente denotan =O, y

15 R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄), no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, un grupo O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y un alifático(C₁₋₄), en donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

20 o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido,

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

30 R⁵ denota H o un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o un grupo alifático(C₁₋₄) monosustituido con O-metilo, o R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, C(=O)-OH, un grupo O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃ y alifático(C₁₋₄), ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso es no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con fenilo o piridilo, donde los grupos fenilo o piridilo así condensados por su parte pueden estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH y un grupo cicloalifático(C₃₋₆), donde el grupo alifático(C₁₋₄) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, OCF₃, CF₃ y O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, y donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) en cada caso puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, S-alifático(C₁₋₄), CF₃, alifático(C₁₋₄) y C(=O)-OH, y donde el grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros formado por R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno que los une opcionalmente puede estar condensado con un grupo cicloalifático(C₃₋₆), preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o con un grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros, preferentemente oxetanilo u oxiranilo, donde el grupo cicloalifático(C₃₋₆) o el grupo heterocicloalifático de 4 a 7 miembros así condensado por su parte puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, SCF₃, CF₃, CN, alifático(C₁₋₄), C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅.

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

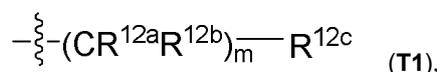
R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, etenilo o propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, O-alifático(C₁) y CF₃,

donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está sustituido, o denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, preferentemente denota ciclopropilo o tetrahidropiranilo, más preferentemente ciclopropilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, un grupo O-alifático(C₁), CF₃ y alifático(C₁), donde el grupo alifático(C₁) en cada caso no está sustituido, y donde el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo en cada caso puede estar opcionalmente unido en puente por medio de un grupo alifático(C₁) no sustituido, con la condición de que si R⁶ denota piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo se une vía un átomo de carbono.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-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), CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃, C₃H₆-OCH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, o tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido.

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

R¹ representa la estructura parcial (T1),



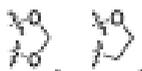
Donde:

m es 0, 1 ó 2, y R^{12a} y R^{12b} cada uno independientemente del otro representa H, F, OH, CH₃ o OCH₃ o conjuntamente denotan =O, R^{12c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, S(=O)₂-CH₃, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido y CF₃, o denota un grupo cicloalifático(C₃₋₁₀) o un grupo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido, o

donde m es 0 ó 2, y

R^{12a} y R^{12b} cada uno independientemente del otro representa H, F, OH, CH₃ o OCH₃; y

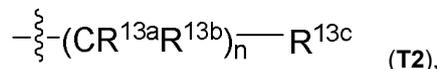
R^{12c} denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, OCF₂H, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, S(=O)₂-CH₃, SCF₃, NO₂, N(CH₃)₂,



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

R² representa CH₃, C₂H₅, CH₂-O-CH₃ u O-CH₃;

R⁴ representa la estructura parcial (T2)



Donde:

n denota 0, 1, 2 ó 3, R^{13a} y R^{13b} cada uno independientemente del otro representa H, F, CH₃ o OCH₃, o conjuntamente denotan =O, R^{13c} denota un grupo alifático(C₁₋₄) no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, =O, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido y CF₃,

o denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alifático(C₁₋₄) no sustituido, CF₃ y alifático(C₁₋₄) no sustituido,

o denota arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, O-alifático(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, CN y alifático(C₁₋₄),

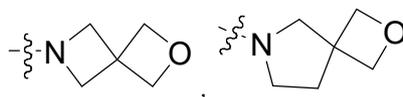
R⁵ denota H, metilo o etilo, C₂H₄OCH₃ o C₃H₆OCH₃, o

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxazepanilo,

tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, tiomorfolino, azepano,



5 , tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazino, octahidropirrolo[1,2-a]pirazino,



10 , dihidroindolino, o dihidroisoindolino, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistente en F, Cl, OH, =O, C(=O)-OH, O-metilo, O-etilo, OCF₃, SCF₃, CF₃, C(=O)-CH₃, C(=O)-OCH₃, CH₂CF₃, CH₂OH, CH₂-OCH₃, CH₂CH₂-OCH₃, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, ciclopropilo, y ciclobutilo,

15 R⁶ denota etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, CH₂-CH(CH₃)(C₂H₅), C(CH₃)₂(C₂H₅), CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃, C₃H₆-OCH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, o tetrahidropirano, etenilo o propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), en cada caso no sustituido,

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que comprende

- 9 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-[(E)-prop-1-enil]-piridin-3-carboxílico;
- 20 10 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 22 Amida de ácido 2-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 23 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 28 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-[(E)-prop-1-enil]-piridin-3-carboxílico;
- 29 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 25 169 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 185 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 194 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico;
- 195 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-(1-metilpropil)piridin-3-carboxílico;
- 196 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 30 197 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 198 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 199 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 216 Amida de ácido N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 220 Amida de ácido 2-ter-butil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 35 221 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 250 Amida de ácido 2-ter-butil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 265 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 266 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 277 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(3S)-3-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 40 278 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-2-(2-metilbutil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 279 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(1,1-dimetilpropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 282 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]piridin-3-carboxílico;
- 285 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 45 290 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-6-[(2S)-2-(metoximetil)-morfolin-4-il]-4-metilpiridin-3-carboxílico;
- 309 Amida de ácido N-[(4-fluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 310 Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 50 311 Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico;
- 313 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 314 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 315 Amida de ácido 2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico;
- 316 Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
- 320 Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-3-carboxílico;
- 55 321 Amida de ácido N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 322 Amida de ácido N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;
- 323 Amida de ácido 4-metil-6-morfolin-4-il-2-propil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxílico;
- 326 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-2-propilpiridin-3-carboxílico;

- 5
10
15
- 327** Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-isopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
328 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
329 Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-(4,4,4-trifluorobutil)-piridin-3-carboxílico;
330 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
331 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
332 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
333 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[(3,5-difluorofenil)metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
334 Amida de ácido 2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-N-[4-(trifluorometil)fenil]-metil]piridin-3-carboxílico;
335 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2-ciclopropil-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
347 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-4-metil-2-(1-metilpropil)-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
351 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
354 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(3-metoxipropil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
355 Amida de ácido 2-ciclopropil-N-[[3-fluor-4-(metoximetil)fenil]metil]-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
358 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-2-(2-metoxietil)-4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
359 Amida de ácido N-[(4-clorofenil)metil]-2,4-dietil-6-morfolin-4-il-piridin-3-carboxílico;
362 Amida de ácido N-(4,4-dimetilpentil)-4-metil-6-morfolin-4-il-2-tetrahidropiran-4-il-piridin-3-carboxílico,

en cada caso en la forma de compuestos libres, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla o de un enantiómero o diastereoisómero individual, o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

- 20 **11.** Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de compuestos libres, de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereoisómero individual o en forma de sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables, y opcionalmente al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y/u opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional.
- 25 **12.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y/o enfermedades que están mediadas, al menos en parte, por los canales de K⁺ KCNQ2/3, preferentemente para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado del grupo consistente en dolor agudo, crónico, neuropático, muscular, visceral e inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manías,
- 30 trastornos bipolares, migrañas, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas a distonía.