

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.comet.co
Apartado Aereo 21848
Bogota, D.C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-037611- -00001-0000

Fecha: 2013-03-13 13:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 2

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Expediente No.:	13-037611
Patente de Invención:	"2-OXO- Y 2-TIOXO-DIHIDROQUINOLINA-3-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDOS COMO MODULADORES KCNQ2/3 "
Solicitud Internacional No.:	PCT/EP2011/004280
Titular:	GRÜNENTHAL GmbH

COMPLEMENTO INFORMACION

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la Sociedad **GRÜNENTHAL GMBH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen, Alemania; con el propósito de dar alcance a la Solicitud Fase Nacional-PCT radicada ante su Despacho el 25 de febrero de 2013, me permito anexar:

1. CD que contiene los siguientes archivos -formato PDF:

- Capitulo Descriptivo
- Capitulo Reivindicatorio
- Resumen

Teniendo en cuenta lo anterior solicito se continúe con el trámite correspondiente.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD. 4134

2-oxo- y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidos como moduladores KCNQ2/3

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

La invención se refiere a los 2-oxo-y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidos para las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también para estos compuestos que son utilizados en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y otras patologías y/o trastornos.

10

DESCRIPCION DEL ARTE PREVIO

El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, es de gran importancia en la medicina. Hay una necesidad mundial de terapias eficaces contra el dolor. La necesidad urgente de actuar mediante un tratamiento orientado –dirigido a los estados crónicos y no-crónicos del dolor que sean adecuados para el paciente, mediante el cual se entiende que es el tratamiento exitoso y satisfactorio para el paciente, está también documentado en el gran número de trabajos científicos que han sido publicados recientemente en el campo de los analgésicos utilizados y de la investigación fundamental en la nocicepción.

15

20

Una característica fisiopatológica del dolor crónico es la sobre excitabilidad de las neuronas. La excitabilidad neuronal está influenciada por la actividad de los canales K^+ , ya que estos determinan decisivamente el potencial de reposo de la membrana de la célula y por lo tanto el umbral de excitabilidad. Los canales heteroméricos K^+ del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en neuronas de diversas regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y periférico (ganglios de la raíz dorsal) y regulan la excitabilidad de estos. La activación de los canales KCNQ2/3 K^+ conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y esto, acompañado, con una disminución en la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas que expresan KCNQ2/3 de los ganglios de la raíz dorsal están involucrados en la transmisión de los estímulos nociceptivos de la periferia en la médula espinal (Passmore *et al.*, J. Neurosci. 2003; 23(18): 7227-36). Por consiguiente, fue posible detectar una actividad analgésica en la neuropatía pre- clínica y en los modelos del dolor inflamatorio para la retigabina agonista KCNQ2/3 (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

30

35

El canal KCNQ2/3 K⁺ por lo tanto representa un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor; en particular del dolor seleccionado del grupo que consiste del 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 del dolor neuropático e inflamatorio.

Además, el canal KCNQ2/3 K⁺ es un objetivo adecuado para la terapia de un gran número de otras enfermedades, tales como, 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 manía/bipolares (Dencker *et al.*, Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53) y discinesias asociadas a la distonía (Richter *et al.*, Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

Las quinolinas sustituidas y otros compuestos son conocidos por ejemplo, de EP 1 142 877; I.V. Ukrainets *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Volumen 42, No. 4, 2006, páginas 475-487; I.V. Ukrainets *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Volumen 46, No. 4, 2010, páginas 445-451; I.V. Ukrainets *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Kluwer, Volumen 43, No. 1, 2007, páginas 58-62; US 2007/254862, US 2007/249605, y WO 2005/049608.

Los compuestos sustituidos que poseen una afinidad para el canal KCNQ2/3 K⁺ son conocidos, por ejemplo, de la técnica anterior WO 2008/046582, WO 2010/046108). Las quinolonas sustituidas son conocidas, por ejemplo, de WO2007/070359. Los compuestos de quinolona sustituidas son además conocidas de WO 2008/113006.

Existe una demanda de otros compuestos que tengan propiedades comparables o mejores, no solamente en relación a la afinidad para los canales KCNQ2/3 K⁺ propiamente dicha (*potencia y, eficacia*).

Por lo tanto, puede ser ventajoso para mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto beneficioso en la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico); esto puede conducir a un período más beneficioso de efectividad, por ejemplo. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, las cuales están implicadas en la ingestión y excreción de las composiciones farmacéuticas, y también deben ser consideradas como una

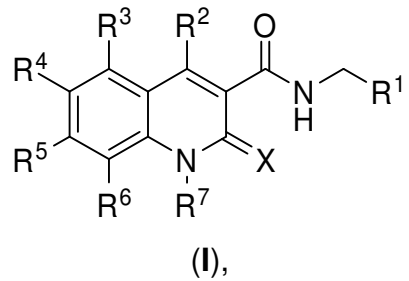
indicación de biodisponibilidad mejorada y en la mayoría de las interacciones bajas de las composiciones farmacéuticas. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen en la descomposición y la excreción de las composiciones farmacéuticas deberían también ser lo más baja posible, como tales resultados también sugieren que en la mayoría de las interacciones bajas que se esperan, o sin interacciones, de las composiciones farmacéuticas.

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 los efectos secundarios: por ejemplo se sabe que los compuestos que (también) tienen una afinidad con KCNQ1 es probable que tengan un potencial para los efectos secundarios cardíacos. Por lo tanto, puede ser deseable una alta selectividad hacia KCNQ1. Sin embargo, puede ser también ventajoso para los compuestos que muestran una alta selectividad hacia otros receptores. Por ejemplo, puede ser ventajoso para los compuestos que muestran una baja afinidad para el canal iónico hERG o el canal iónico de calcio tipo-LI (fenilalquilamina-, benzodiazepina-, sitio de unión de la dihidropiridina) como estos receptores son conocidos de tener posiblemente un potencial para los efectos secundarios cardíacos. Además, una selectividad mejorada para la unión a otras proteínas endogénicas (por ejemplo, receptores o enzimas) pueden dar como resultado un perfil con mejores efectos secundarios y, por consiguiente una mejor tolerancia.

Es por lo tanto, un objetivo de la invención proporcionar nuevos compuestos que tengan ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. Estos compuestos deberían ser adecuados en particular como ingredientes activos farmacológicos en las composiciones farmacéuticas, de preferencia en las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos y/o enfermedades que son mediadas, por lo menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺. Este objetivo se logra por el tema de las reivindicaciones de las patentes.

Se ha investigado, sorprendentemente, que los compuestos sustituidos de la fórmula general (I) dados abajo son adecuados para el tratamiento del dolor. También se ha investigado, sorprendentemente, que los compuestos sustituidos de la fórmula general (I) mencionados a continuación también tienen una excelente afinidad para el canal KCNQ2/3 K⁺ y son por lo tanto adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediadas al menos en parte por canales KCNQ2/3 K⁺. Los compuestos sustituidos por lo tanto actúan como moduladores, por ejemplo, agonistas o antagonistas, del canal KCNQ2/3 K⁺.

La presente invención por lo tanto está relacionada con el compuesto sustituido de la fórmula general (I),



en el que

X representa O ó S, preferentemente O,

R¹ representa un residuo -C₁₋₁₀ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo -C₃₋₁₀ cicloalifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido;

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

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; SCF₃; S(=O)₂-OH; NO₂; OCF₃; un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-NH-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂, en el que el residuo C₁₋₄ alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo -O-C₁₋₄ alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄ alifático, un residuo -S(=O)₂-O-C₁₋₄

alifático, en el que el residuo C_{1-4} alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo $NH(C_{1-4})$ alifático, un residuo $N(C_{1-4})_2$ alifático, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo- $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, un residuo $N(C_{1-4})$ alifático un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ alifático, ó un $N(C_{1-4})$ residuo alifático)- $S(=O)_2-C_{1-4}$ residuo alifático, en el que el residuo C_{1-4} alifático puede en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo C_{3-6} ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo alifático C_{1-4} , el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido;

de preferencia con la condición que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea $\neq H$, R^7 representa un residuo C_{1-10} alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo- C_{3-10} ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C_{1-8} alifático, el que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido;

con la condición que si R^7 representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros está unido a través de un átomo de carbono,

en el que un "grupo alifático" y "residuo alifático" pueden en cada caso estar ramificados o no ramificados, saturados o no saturados,

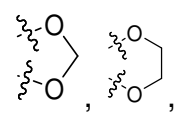
en el que un "residuo ciclo alifático" y un "residuo heterociclo alifático" pueden en cada caso estar saturados o no saturados,

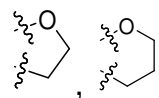
en el que "mono- o poli-sustituido" con relación a un "grupo alifático" y un " residuo alifático" está relacionado, en relación a los residuos o grupos correspondientes, para la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro en por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4})$ alifático, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, OH, OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$, alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, $S(=O)_2OH$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, un residuo $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ -alifático, CN, CF_3 , CHO, COOH, un residuo C_{1-4} alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo

$C(=O)-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo C_{3-6} - ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)-NH_2$, un residuo $C(=O)-NH(C_{1-4}$ alifático), y un residuo $C(=O)-N(C_{1-4}$ residuo)₂;

- 5 en el que "mono- o poli-sustituido" con relación a un "residuo ciclo alifático" y un "residuo heterociclo alifático" se relaciona, con relación a los residuos correspondientes, para la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro en por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático)₂, un residuo
- 10 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, $=O$, OH , OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, SH , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, $S(=O)_2OH$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ -alifático, un residuo $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ -, CN , CF_3 , CHO , $COOH$, un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo C_{3-6} - ciclo alifático,
- 15 un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)-NH_2$, un residuo $C(=O)-NH(C_{1-4})$ alifático, y un residuo $C(=O)-N(C_{1-4}$ alifático)₂;

- en el que "mono- o poli-sustituido" con relación al "arilo" y un "heteroarilo" se relacionan, con relación a los residuos correspondientes, para la sustitución de uno o más átomos
- 20 de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro en por lo menos un

sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , ,



- , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático)₂, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, OH , OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, SH , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático,
- 25 $S(=O)_2OH$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ - alifático, CN , CF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)OH$, un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo C_{3-6} - ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, $C(=O)-NH_2$, un residuo $C(=O)-NH(C_{1-4}$ alifático), y un residuo $C(=O)-N(C_{1-4}$
- 30 alifático)₂;

con la excepción del siguiente compuesto:

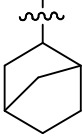
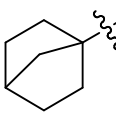
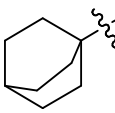
- 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida,

en la forma de los compuestos libres, el racemato, los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero individual o diastereómero, o en la forma de sales de ácidos fisiológicamente aceptables o bases, o en la forma de los solvatos, en especial hidratos.

5 Los términos "residuo C₁₋₁₀-alifático", "residuo C₁₋₈-alifático", "residuo C₁₋₆-alifático" y "residuo C₁₋₄-alifático" y "residuo C₁₋₂-alifático" comprenden según el sentido de esta invención, residuos de hidrocarburos alifáticos saturados o no saturados acíclicos, que pueden estar ramificados o no ramificados y también no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, conteniendo 1 a 10, ó 1 a 8, ó 1 a 6, ó 1 a 4 ó 1 a
10 2 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo, alcanilos C₁₋₁₀, alquenilos C₂₋₁₀ y alquinilos C₂₋₁₀ también como alcanilos C₁₋₈, alquenilos C₂₋₈ y alquinilos C₂₋₈ también como alcanilos C₁₋₆, alquenilos C₂₋₆ y alquinilos C₂₋₆ también como alcanilos C₁₋₄, alquenilos C₂₋₄ y alquinilos C₂₋₄, también como alcanilos C₁₋₂, alquenilos C₂ y alquinilos C₂, respectivamente. En este caso, los alquenilos comprenden al menos un enlace
15 doble de C-C (un enlace C=C) y los alquinilos comprenden por lo menos una unión triple C-C (una unión- C≡C). De preferencia, los residuos alifáticos son seleccionados del grupo que consiste de alcanilo (alquilo) y residuos alquenilos, de mayor preferencia son los residuos alcalinos. Los residuos preferidos alcanilos C₁₋₁₀ son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo,
20 tert.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los residuos preferidos alcanilos C₁₋₈ son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los residuos preferidos alcanilos C₁₋₆ son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo,
25 isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Los residuos preferidos alcanilos C₁₋₄ son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo y tert.-butilo. Los residuos preferidos alquenilos C₂₋₁₀ son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo heptenilo,
30 octenilo, nonenilo y decenilo. Los residuos preferidos alquenilos C₂₋₈ son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo heptenilo y octenilo. Los residuos preferidos alquenilos C₂₋₆ son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo y hexenilo.
35 Los residuos preferidos alquenilos C₂₋₄ son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃) y butenilo. Los

residuos preferidos alquínulos C_{2-10} son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Los residuos preferidos alquínulos C_{2-8} son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Los residuos preferidos alquínulos C_{2-6} son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butinilo, pentinilo y hexinilo. Los residuos alquínulos preferidos C_{2-4} son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$) y butinilo.

Los términos "residuo C_{3-6} ciclo alifático" y "residuo C_{3-10} ciclo alifático" se refieren para los fines de esta invención a hidrocarburos ciclo alifáticos que contienen 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, respectivamente, en el que los hidrocarburos en cada caso pueden ser saturados o no saturados (pero no aromáticos), no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. Los residuos ciclo alifáticos pueden estar unidos a la respectiva estructura general de nivel superior a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo ciclo alifático. Los residuos ciclo alifáticos pueden también ser condensados con otros sistemas del anillo saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con residuos ciclo alifáticos, heterociclo alifáticos, arilo o heteroarilo que a su vez pueden ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. El residuo C_{3-10} ciclo alifático puede además ser unido en forma simple o múltiple tal como, por ejemplo, en el caso de adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Los residuos preferidos C_{3-10} ciclo alifáticos son seleccionados del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo,

ciclodecilo, adamantilo, , , , , ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los residuos preferidos C_{3-6} ciclo alifáticos son seleccionados del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Los términos "residuo heterociclo alifático de 3-6 miembros" y "residuo heterociclo alifático de 3-10 miembros" significan para los fines de esta invención residuos heterociclo alifáticos saturados o no saturados (pero no aromáticos) que tienen 3-6, por ejemplo, 3, 4, 5 ó 6 miembros del anillo, y 3-10, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros del anillo, respectivamente, en que en cada caso por lo menos uno, si es adecuado también dos o tres átomos de carbono son sustituidos por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos cada uno, seleccionado independientemente uno del otro del

grupo que consiste de O, S, S(=O)₂, N, NH y N(C₁₋₈ alquilo), preferentemente N(CH₃), en el que los miembros del anillo pueden ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. El residuo heterociclo alifático puede ser unido a la estructura general de nivel superior a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heterociclo alifático. Los residuos heterociclos alifáticos pueden también ser condensados con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados (hetero)ciclo alifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con residuos ciclo alifáticos, heterociclo alifáticos, arilo o heteroarilo, que pueden a su vez ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. Los residuos preferidos heterociclo alifáticos son seleccionados del grupo que consiste de azetidino, aziridino, azepano, azocano, diazepano, ditiolano, dihidroquinolino, dihidropirrolilo, dioxano, dioxolano, dioxepano, dihidroindeno, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolino, dihidroindolinilo, dihidroisoindolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxirano, oxetano, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, pirano, tetrahidropirrolilo, tetrahidropirano, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroindolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronafilo, tetrahydrocarbolino, tetrahydroisoxazolo-piridinilo, tiazolidinilo y tiomorfolino.

El término "arilo" significa para el objetivo de esta invención hidrocarburos aromáticos que tienen 6 a 14 miembros del anillo, incluyendo fenilos y naftilos. Cada residuo de arilo puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido, en donde los sustituyentes de arilo pueden ser los mismos o diferentes en cualquier posición deseada y posible del arilo. El arilo puede estar unido a la estructura general del nivel superior a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo de arilo. Los residuos de arilo pueden también ser condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)ciclo alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con un residuo ciclo alifático, heterociclo alifático, arilo o heteroarilo, el que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido. Ejemplos de residuos de arilo condensados son benzodioxolano y benzodioxano. Preferentemente, arilo es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antraceno, cada uno de los cuales puede ser respectivamente no sustituido o mono- o poli-sustituido. Un arilo particularmente preferido es fenilo, no sustituido o mono- o poli-sustituido.

El término "heteroarilo" para los fines de esta invención representa un residuo aromático cíclico de 5 ó 6-miembros que contiene por lo menos 1, si adecuado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en el que los heteroátomos son cada uno seleccionado

independientemente uno del otro del grupo S, N y O y el residuo heteroarilo puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido; en el caso de sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y estar en la posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general del nivel superior puede ser realizada a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heteroarilo. El heteroarilo puede también ser parte de un sistema bi- o policíclico que tenga hasta 14 miembros del anillo, en que el sistema del anillo puede estar formado con otros anillos saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero) ciclo alifáticos o aromáticos o hetero aromáticos, por ejemplo, con un residuo ciclo alifático, heterociclo alifático, arilo o heteroarilo, el que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido. Es preferible que el residuo heteroarilo sea seleccionado del grupo que consiste de benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo y tienilo son especialmente preferidos.

Los términos "arilo, heteroarilo, un residuo heterociclo alifático, o un residuo ciclo alifático unido a través de un grupo C_{1-4} alifático o a través de un grupo C_{1-8} alifático" significan para el objetivo de la invención que las expresiones "residuo arilo, heteroarilo, heterociclo alifático y ciclo alifático" tienen los significados definidos arriba y están unidos a la estructura general respectiva del nivel superior a través de grupo C_{1-4} o a través de un grupo C_{1-8} alifático, respectivamente. El grupo C_{1-4} alifático y el grupo C_{1-8} alifático pueden en todos los casos estar ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono- o poli-sustituidos. El grupo C_{1-4} alifático puede en todos los casos ser además saturado o no saturado, por ejemplo, puede ser un grupo C_{1-4} , alquilenilo, un grupo C_{2-4} alquilenilo o un grupo C_{2-4} , alquinileno. Lo mismo es aplicado a un grupo C_{1-8} alifático, por ejemplo, un grupo C_{1-8} alifático, que puede en todos los casos ser además saturado o no saturado, por ejemplo, puede ser un grupo C_{1-8} , alquilenilo, un grupo C_{2-8} , alquilenilo o un grupo C_{2-8} , alquinileno. Preferentemente, el grupo C_{1-4} alifático es un grupo alquilenilo o un grupo alquilenilo C_{2-4} , de más preferencia un grupo C_{1-4} alquilenilo. De preferencia, el grupo C_{1-8} alifático es un grupo C_{1-8} alquilenilo o un grupo C_{2-8} alquilenilo, más preferentemente un grupo C_{1-8} , alquilenilo. Los grupos preferidos

C_{1-4} alquilenos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ y $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$. Los grupos preferidos C_{2-4} alquenilenos don seleccionados del grupo que consiste de $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ y $-C(CH_2CH_3)=CH-$. Los grupos preferidos C_{2-4} alquinilenos son seleccionados del grupo del grupo que consiste de $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C-C\equiv C-$. Los grupos preferidos C_{1-8} alquilenos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$ y $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$. Los grupos preferidos C_{2-8} alquenilenos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH=CH-CH_2-CH_2-$ y $-CH=CH_2-CH-CH=CH_2-$. Los grupos preferidos C_{2-8} alquinilenos son seleccionados del grupo que consiste de $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$.

En relación al "residuo alifático" y "grupo alifático" el término "mono- o poli-sustituido" se refiere en el sentido de esta invención, en relación a los residuos o grupos correspondientes, para la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo, disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro por lo menos un sustituyente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, OH, OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}-$ alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}-$ alifático, SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}-$ alifático, $S(=O)_2OH$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}-$ alifático, un residuo $S(=O)_2-O-C_{1-4}-$ alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}-$ alifático, CN, CF_3 , CHO, COOH, un $C_{1-4}-$ alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}-$ alifático,

un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo C_{3-6} - ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)-NH_2$, un residuo $C(=O)-NH(C_{1-4}$ alifático), y un residuo $C(=O)-N(C_{1-4}$ alifático)₂. El término "poli-sustituido" en relación a residuos y grupos poli-sustituídos incluye la polisustitución de estos residuos y grupos ya sea en átomos diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo, trisustituido en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF_3 o CH_2CF_3 , o en varios puntos, como en el caso de $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Un sustituyente puede si es necesario por su parte a su vez ser mono o poli-sustituido. La sustitución múltiple puede ser llevada cabo utilizando los mismos o diferentes sustituyentes.

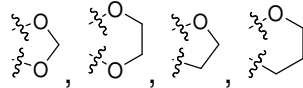
En relación a "residuo ciclo alifático" y "residuo heterociclo alifático" el término "mono- o poli-sustituido" se refiere en el sentido de esta invención, con relación a los residuos correspondientes, para la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático)₂, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, $=O$, OH , OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ -alifático, SH , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, $S(=O)_2OH$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ -alifático, un residuo $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ - alifático, CN , CF_3 , CHO , $COOH$, un residuo C_{1-4} -alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ -alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, un residuo C_{3-6} -ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, $C(=O)-NH_2$, un residuo $C(=O)-NH(C_{1-4}$ residuo alifático), y un residuo $C(=O)-N(C_{1-4}$ alifático)₂. El término "poli-sustituido" con relación a los residuos poli-sustituídos y grupos incluyen la polisustitución de estos residuos y grupos ya sea en átomos diferentes o en los mismos, por ejemplo disustituido en el mismo átomo de carbono, como en el caso de 1,1-difluorociclohexilo, o en varios puntos, como en el caso de 1-cloro-3-fluorociclohexilo. Un sustituyente puede ser, si es adecuado por su parte a su vez ser mono- o poli-sustituido. La sustitución múltiple puede ser realizada utilizando los mismos o diferentes sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos de "residuo alifático" y "grupo alifático" son seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), OH , SH , SCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático), un grupo $O-(C_{1-4}$ - alifático)- un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un grupo $O-(C_{1-4}$ -alifático)- OH , SH , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-NH-C_{1-4}$ - alifático, CN , CF_3 , un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ -alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -

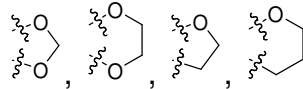
alifático, COOH, CONH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), y un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂.

Los sustituyentes preferidos de "residuo ciclo alifático" y "residuo heterociclo alifático" son seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, =O, OH, OCF₃, un residuo O-C₁₋₄-alifático, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-NH-C₁₋₄-alifático, CN, CF₃, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CONH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), y un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂.

En relación a "arilo" y "heteroarilo" el término "mono- o poli-sustituido" se refiere en el sentido de esta invención a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, disustitución, trisustitución y tetrasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro por al menos un sustituyente seleccionado del

grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, , un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo NH-C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alifático, un residuo OH, OCF₃, un residuo O-C₁₋₄-alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄-alifático, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, S(=O)₂OH, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-O-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-NH-C₁₋₄-alifático, CN, CF₃, C(=O)H, C(=O)OH, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, un residuo C₃₋₆-cicloresiduo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, bencilo, arilo, heteroarilo, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), y un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂ en uno o si es adecuado en átomos diferentes, en el que un sustituyente puede si es adecuado por su parte a su vez puede ser mono- o poli-sustituido. La sustitución múltiple ser realizada utilizando los mismos o diferentes sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos de "arilo" y "heteroarilo" son seleccionados del

grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, , un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo NH-C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alifático, un residuo OH, OCF₃, un residuo O-C₁₋₄-alifático, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, S(=O)₂OH, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-NH-C₁₋₄-alifático, CN, CF₃, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, un residuo C₃₋₆-cicloresiduo alifático, un residuo heterociclo alifático 3 a 6 miembros, CONH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), un residuo C(=O)-N(C₁₋₄

alifático)₂, arilo, preferentemente fenilo, o bencilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, C₂H₅, iso-propilo, tert.-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, de preferencia piridilo, tienilo, furilo, tiazolilo o oxazolilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, C₂H₅, iso-propilo, tert.-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 de acuerdo a la invención son definidos por sustituyentes, por ejemplo por R¹, R² y R³ (sustituyentes de 1^a generación) que son por su parte si es adecuado sustituidos (sustituyentes de 2^a generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden por su parte ser resustituidos (sustituyentes de 3^a generación). Si, por ejemplo, R¹ = un residuo C₁₋₁₀ alifático (sustituyente de 1^a generación), entonces el residuo C₁₋₁₀ alifático pueden por su parte ser sustituido, por ejemplo con un residuo NH-C₁₋₄ alifático (sustituyente de 2^a generación). Esto produce el grupo funcional R¹ = (residuo C₁₋₁₀ alifático- residuo NH-C₁₋₄ alifático). El residuo NH-C₁₋₄ alifático puede entonces por su parte ser resustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3^a generación). En general, esto produce el grupo funcional R¹ = residuo C₁₋₁₀ alifático-NH-C₁₋₄ residuo alifático, en el que el residuo C₁₋₄ alifático del residuo NH-C₁₋₄ alifático es sustituido por Cl.

Sin embargo, en una realización preferida, los sustituyentes de 3^a generación no pueden ser sustituidos, por ejemplo, no hay entonces sustituyentes de 4^a generación.

En otra realización preferida, los sustituyentes de 2^a generación no pueden ser volver a ser sustituidos, por ejemplo, no hay por tanto aún sustituyentes de 3^a generación. En otras palabras, en esta realización, en el caso de la fórmula general (I), por ejemplo, los grupos funcionales para R¹ a R⁷ pueden cada uno si es adecuado ser sustituidos; sin embargo, los respectivos sustituyentes pueden entonces por su parte no puede ser sustituidos.

En algunos casos, los compuestos de acuerdo a la invención son definidos por sustituyentes los que son o llevan un residuo arilo o heteroarilo, respectivamente en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido, los que se forman juntos con el átomo(s) de carbono o heteroátomo(s) uniéndolos, como el miembro del anillo o los miembros del anillo, un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido. Ambos de estos residuos arilo o heteroarilo y los

sistemas del anillo (hetero)aromáticos formados de esta manera, pueden si es adecuado ser condensados con un ciclo alifático, preferentemente un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, o residuo heterociclo alifático, de preferencia un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, o con un arilo o heteroarilo, por ejemplo, con un residuo C₃₋₆, ciclo alifático, tal como ciclopentilo, o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros tal como morfolinilo, o un arilo tal fenilo, o un heteroarilo tal como piridilo, en el que los residuos ciclo alifáticos o heterociclo alifáticos, o los residuos arilo o heteroarilos condensados de esta manera pueden por su parte ser respectivamente no sustituidos o mono- o poli-sustituidos.

En algunos casos, los compuestos de acuerdo a la invención se definen como sustituyentes los que son o llevan un residuo ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático, respectivamente, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido, los que se forman junto con los átomo(s) de carbono o heteroátomo(s) uniéndolos, como el miembro del anillo o como los miembros del anillo, un anillo, por ejemplo un sistema del anillo ciclo alifático o un heterociclo alifático. Ambos de los sistemas del anillo ciclo alifático o heterociclo alifático y los sistemas del anillo (hetero)ciclo alifático formados de esta manera pueden si es adecuado ser condensados con arilo o heteroarilo o con un residuo ciclo alifático, de preferencia un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, o un residuo heterociclo alifático, de preferencia un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, por ejemplo, con un arilo tal como fenilo, o un heteroarilo tal como piridilo, o un residuo ciclo alifático tal como un residuo ciclohexilo, o un heterociclo alifático tal como morfolinilo, en el que los residuos de arilo o heteroarilo o residuos ciclo alifáticos o heterociclo alifáticos condensados de esta manera pueden por su parte ser respectivamente no sustituidos o mono- o poli-sustituidos.

En el campo de la presente invención, el símbolo $\overset{\text{Z}}{\text{---}}$ utilizado en las fórmulas representa un vínculo de un residuo correspondiente a la respectiva estructura general del nivel superior.

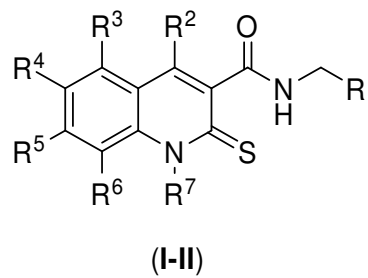
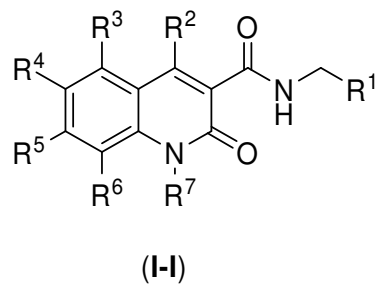
Si se multiplica un residuo dentro de una molécula, entonces este residuo puede tener respectivamente significados diferentes para diversos sustituyentes: si, por ejemplo, tanto R² y R³ representan un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, por lo tanto el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede por ejemplo, representar morfolinilo para R² y puede representar piperazinilo para R³.

La expresión "sales de ácidos fisiológicamente aceptables" se refiere en el sentido de esta invención a sales del ingrediente respectivo activo con ácidos inorgánicos u orgánicos los cuales son fisiológicamente aceptables - en particular cuando se utilizan en seres humanos y/u otros mamíferos. El ácido clorhídrico es

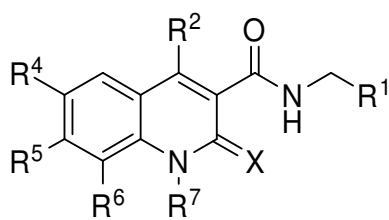
preferido especialmente. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilcosebácico, ácido 5-oxoprolino, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, 2, 3 ó 4- ácido aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzóico, ácido α -lipoico, glicina de acetilo, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico. Ácido cítrico y ácido clorhídrico son preferidos especialmente.

Los términos "sales de bases fisiológicamente aceptables" se refiere en el sentido de esta invención a sales del compuesto respectivo conforme a la invención como un anión, por ejemplo, sobre desprotonación de un grupo adecuado funcional – con al menos una catión o base – de preferencia con al menos un catión inorgánico – los cuales son fisiológicamente aceptables – en particular cuando se utilizan en seres humanos y/u otros mamíferos. Especialmente preferidos son las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular (mono-) o (di)sodio, (mono-) o (di)potasio magnesio, o sales de calcio, pero también sales de amonio $[NH_xR_{4-x}]^+$, en las cuales $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y R representa un residuo alifático ramificado o no ramificado C_{1-4} .

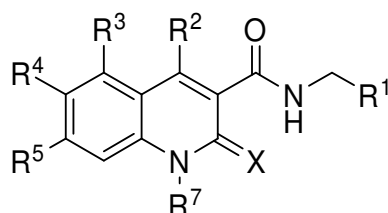
Las realizaciones preferidas del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I-I) tienen fórmulas generales (I-I), y/o (I-II):



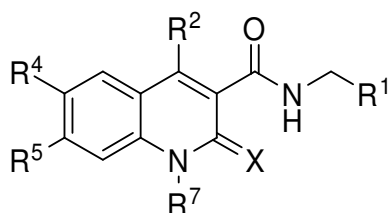
Las realizaciones preferidas del compuesto conforme a la fórmula general (I) tienen fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id):



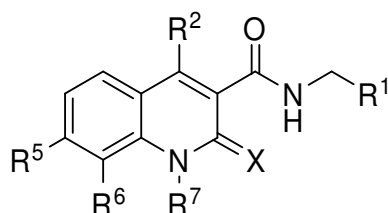
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), en el que

5

R^1 representa un residuo C_{1-10} -alifático, de preferencia un residuo C_{1-8} -alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), OH, un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ -alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} -alifático, y $C(=O)-OH$,

10

en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático no sustituido,

15

o representa un residuo C_{3-10} -cicloalifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} -alifático, $C(=O)-OH$, un residuo C_{3-6} ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

20

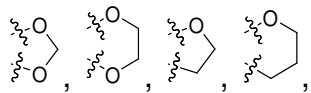
en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo consistiendo de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático, y

25

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el residuo C₃₋₁₀-cicloalifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros puede en cada caso ser opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, preferentemente un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

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

ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros , , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo pueden en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el arilo o el residuo de heteroarilo pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C₁₋₈ alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el que a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN y C(=O)-OH,

X representa O ó S;

R² representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo O-C₁₋₄- alifático, en el que el residuo C₁₋₄ alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo C₃₋₆-cicloalifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido, de preferencia representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄- alifático, un residuo O-C₁₋₄-alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido; un residuo C₃₋₆-cicloalifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C₁₋₄- alifático y un residuo O-C₁₋₄- alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y en el que el residuo C₃₋₆-cicloalifático o el residuo heterociclo de 3 a 6 miembros, pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente

seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un C₁₋₄-residuo alifático no sustituido y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un
5 residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ ,
un residuo C(=O)-NH-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo
O-C₁₋₄- alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un
residuo S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄
alifático)₂, un residuo NH-C(=O)-C₁₋₄ alifático, y un residuo NH-S(=O)₂-C₁₋₄-
10 alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido
o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo
que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un O-C₁₋₄-residuo alifático; un residuo C₃₋₆-ciclo
alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no
sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
15 del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo C₁₋₄-alifático y un residuo
O-C₁₋₄- alifático, y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄
alifático no sustituido,

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

R⁷ representa un residuo C₁₋₁₀-alifático, de preferencia un residuo C₁₋₈-alifático, no
sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH,
un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, CF₃, CN,
25 un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-
sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl,
Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10
miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con por lo menos un
sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo
NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático,
35 OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-, C(=O)-OH, un
residuo C₃₋₆ ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido, y

5

en que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂ OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, 10 OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C₁₋₈ 15 alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

20

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

25 En una realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

R¹ representa un residuo C₁₋₁₀ alifático, de preferencia un residuo C₁₋₈ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), 30 OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, 35 Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático,

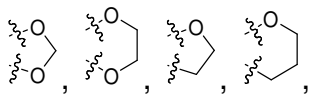
o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂,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

en el que el C₁₋₄- residuo alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden ser en cada caso no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C₁₋₈ alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

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

ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

en el que el residuo C₁₋₄-o alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

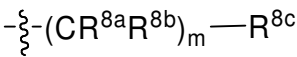
5 en el que bencilo, fenilo, tienil, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo pueden ser en cada caso no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ residuo alifático, CF₃, CN, un residuo
10 C₁₋₄-alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un
15 residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el residuo de arilo o de heteroarilo pueden en cada caso ser opcionalmente
20 unidos a través de un grupo C₁₋₈ alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser mono o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN y C(=O)-OH.

25 En otra realización preferida del compuesto, de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

R¹ representa la estructura parcial (T1)



(T1) ,

en el que

m representa 0, 1, 2, 3 ó 4, de preferencia representa 0, 1, ó 2,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independiente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄ alifático o C(=O)-OH,

- 5 de preferencia cada uno independiente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, O-C₁₋₄ residuo alifático o un residuo C₁₋₄ alifático,

de mayor preferencia cada uno independiente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático,

10

aún de más preferencia cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático, y

15

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

20

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, de preferencia cuando m es ≠ 0, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄ alifático, C(=O)-OH, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

25

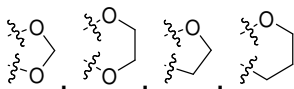
en el que el residuo C₁₋₄ alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido, con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, y

30

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄ alifático y C(=O)-OH,

35

o representa – de preferencia cuando m es = 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático

de 3 a 6 miembros, , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

en el que residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH.

De preferencia,

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

en el que

m representa 0, 1, ó 2,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independiente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático,

de preferencia cada uno independiente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₂ alifático o un residuo C₁₋₂ alifático, y

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

o representa un residuo C₃₋₁₀ ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

o representa - de preferencia cuando m es = 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo o oxazolilo,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, de preferencia no sustituidos o mono- o disustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático,

C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, de preferencia con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃,

5 en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃ un residuo C₁₋₄ alifático y C(=O)-OH.

10 de más preferencia,

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

en el que

m representa 0, 1, ó 2,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independiente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, un residuo O-

15 C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático,

de preferencia cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₂ alifático o un residuo C₁₋₂ alifático, y

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ residuo alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido

20 con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄ alifático,

en el que el residuo C₁₋₄ alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F,

25 Cl, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄

30 alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄ alifático,

en el que el residuo C₁₋₄ alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido,

35

o representa – de preferencia cuando m es = 0 - un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo,

en el que bencilo, fenilo, tienilo piridilo, pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos, de preferencia no sustituidos o mono- o disustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, a preferencia con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃ un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

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

en el que

m es 0, 1 ó 2 y

R^{8a} y R^{8b} cada uno independiente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático; de preferencia H, F, CH₃ un OCH₃;

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ residuo alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático, CF₃, un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀-cicloalifático o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente selecccioando del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, CF₃, y un residuo C₁₋₄-alifático no sustituido,

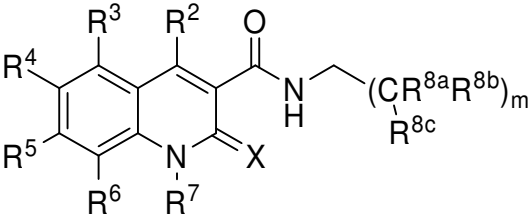
o

en el que
 m es 0,
 R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático; de preferencia H, F, CH₃ o OCH₃; y

R^{8c} representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo,

en el que fenilo puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido, de preferencia no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, de preferencia con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃.

Especialmente preferido es un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I) la cual tiene la siguiente fórmula general (Ie):



en particular,
 R¹ representa arilo, de preferencia fenilo, o heteroarilo, de preferencia piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃, de preferencia representa fenilo, no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃, o representa un residuo C₁₋₆- alifático no sustituido.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo X representa O.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo X representa S.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

R^2 representa F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; NO_2 ; OCF_3 ; SCF_3 ; un residuo C_{1-4} -alifático, un residuo S- C_{1-4} -alifático, un residuo O- C_{1-4} -alifático, en el que el residuo C_{1-4} -alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo C_{3-6} -ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C_{1-4} -alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido.

De preferencia,

R^2 representa F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; NO_2 ; OCF_3 ; SCF_3 ; un residuo C_{1-4} -alifático, un residuo S- C_{1-4} -alifático, un residuo O- C_{1-4} -alifático, en el que el residuo residuo C_{1-4} -alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O- C_{1-4} -residuo alifático no sustituido,

un residuo C_{3-6} -ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C_{1-4} -alifático y un residuo O- C_{1-4} -alifático,

en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O- C_{1-4} -alifático no sustituido,

y en el que el residuo C_{3-6} -ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C_{1-4} -alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, y un residuo C_{1-4} -alifático no sustituido y un residuo O- C_{1-4} -alifático no sustituido.

De más preferencia,

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

5 en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido, ciclo propilo, ciclo butilo, ciclo pentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, o piperidinilo, de preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada
10 caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

15 y en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo o piperidinilo pueden en cada caso ser opcionalmente unidos a través de un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido.

20

Aún de más preferencia,

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

Aún de mayor preferencia,

R² es seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; CF₃; CN; SCF₃; OCF₃; CH₃; C₂H₅; n-propilo; iso-propilo; t-butilo; ciclopropilo; O-CH₃ y O-C₂H₅.

30 En particular,

R² es seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, iso-propilo; ciclopropilo; y O-CH₃.

35 En una realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), los residuos

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; OCF_3 ; SCF_3 ; $C(=O)H$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; NO_2 ; un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ alifático, un residuo $C(=O)-NH-C_{1-4}$ alifático, un residuo $C(=O)-N(C_{1-4} \text{ alifático})_2$,
 5 un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $NH(C_{1-4} \text{ alifático})$, un residuo $N(C_{1-4} \text{ alifático})_2$, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, y un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, en el que el residuo C_{1-4} - alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático; un
 10 residuo C_{3-6} - ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $=O$, OH, un residuo C_{1-4} -alifático y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, y en cada caso opcionalmente
 15 unido a través de un grupo C_{1-4} alifático no sustituido,

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

De preferencia,

20 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; OCF_3 ; SCF_3 ; $C(=O)H$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; NO_2 ; un residuo C_{1-4} -alifático, un residuo $C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ alifático, un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S-C_{1-4}$, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, en el que el residuo C_{1-4} - alifático
 25 en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático; un residuo C_{3-6} -ciclo alifático un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $=O$,
 30 OH, un residuo C_{1-4} - alifático y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C_{1-4} alifático no sustituido,

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

De más preferencia,

35 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; OCF_3 ; SCF_3 ; $C(=O)H$; NO_2 ; un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)-$

C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ alifático, un residuo O-C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄- alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático; un residuo C₃₋₆- ciclo alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C₁₋₄- alifático y un residuo O-C₁₋₄-alifático, y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático no sustituido, de preferencia con la condición que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H.

En otra realización preferida de la invención presente

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro son seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OCF₃; SCF₃; un residuo (C=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C₁₋₄ alifático, residuo O-C₁₋₄ alifático, un residuo S- C₁₋₄ alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, y O-CH₃;

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

De preferencia,

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro son seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OCF₃; SCF₃; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec.-butilo; tert.-butilo; ciclopropilo; C(=O)-metilo; C(=O)-etilo; (C=O)-isopropilo; (C=O)-t-butilo; O-metilo; O-etilo; O-isopropilo; O-t-butilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; S-metilo; S-Etilo;

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

En particular,

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente uno del otro son seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; (C=O)-metilo; (C=O)-etilo; (C=O)-isopropilo; (C=O)-t-butilo; metilo; etilo; isopropilo; t-butilo; O-metilo; O-Etilo; O-isopropilo; O-t-butilo; OCF₃; S-metilo; S-etilo; y SCF₃;

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

Más especialmente,

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 con cada uno independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CF_3 ; CN; OCF_3 y NO_2 ;

5

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

Más especialmente,

R^3 , R^4 y R^6 cada uno independientemente uno del otro representa H o F, de preferencia cada uno representa H; y

10

R^5 representa H; F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; CN; o NO_2 ; de preferencia representa F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; o CN.

En una realización preferida especial del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I)

15

al menos uno de los residuos R^3 , R^4 , R^5 y R^6 sea $\neq$ H.

En otra realización preferida especial del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I)

al menos dos de los residuos R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan H, de preferencia al menos dos de R^3 , R^4 y R^6 representan H.

20

En una realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

R^7 representa un residuo C_{1-10} - alifático, de preferencia un residuo C_{1-8} - alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), OH, un residuo O- C_{1-4} - alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S- C_{1-4} -alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático, un residuo $C(=O)$ -O- C_{1-4} - alifático, y $C(=O)$ -OH,

25

en el que el residuo C_{1-4} - alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo O- C_{1-4} - alifático no sustituido,

30

o representa un residuo C_{3-10} - ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, =O, un residuo O- C_{1-4} alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo S- C_{1-4} alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático, $C(=O)$ -

35

OH, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, un residuo C_{3-6} ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl,

5 Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático no sustituido, y

en el que el residuo C_{3-6} ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos

10 un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático y $C(=O)-OH$,

y en el que el residuo C_{3-10} -ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 6

15 miembros pueden en cada caso opcionalmente ser unido a través de un grupo C_{1-8} alifático, de preferencia un grupo C_{1-4} alifático, en el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, OCF_3 ,
20 SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático y $C(=O)-OH$,

con la condición que si R^7 representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

25

En una realización preferida del compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), el residuo

R^7 representa un residuo C_{1-10} - alifático, de preferencia un residuo C_{1-8} - alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
30 del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , OH, un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, $COOH$, CF_3 , CN, y un residuo C_{1-4} - alifático

en el que el residuo C_{1-4} - alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-

35 sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido, y

en el que el C₃₋₆ residuo ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un O-C₁₋₄ residuo alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, y un C₁₋₄-residuo alifático,

y en el que el residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros pueden en cada caso ser opcionalmente unidos, preferentemente es unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄- alifático,

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

De preferencia,

R⁷ representa un residuo C₁₋₈-alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄-alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, COOH, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

- 5 o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SCF₃, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,
- 10 en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

y en el que el residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros pueden en cada caso ser opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄-alifático,

20 con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

- 25 De mayor preferencia,
R⁷ representa un residuo C₁₋₈- alifático, de preferencia un residuo C₁₋₆- alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, COOH, CF₃, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático,
- 30 y un residuo C₁₋₄-alifático

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

35

o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄-alifático,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido en cada caso puede ser unido, de preferencia, a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o polisustituido con la menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático,, un residuo C(=O)-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄ alifático

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

Aún de mayor preferencia,

R⁷ representa un residuo C₁₋₈- alifático, de preferencia un residuo C₁₋₆ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, COOH, un residuo C(=O)-C₄ alifático, y un residuo C₁₋₄-alifático

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, OH, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, OH, CF₃ o un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, y.

- 5 en el que el residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros pueden en cada caso ser unidos, de preferencia, a través de un grupo C₁₋₈ alifático no sustituido, de preferencia un grupo C₁₋₄ alifático,

10 con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

Aún de más preferencia,

- 15 R⁷ representa un residuo C₁₋₆ alifático, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, COOH, un residuo C(=O)O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

20 en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, OH, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

25 o representa un residuo C₃₋₁₀ ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

30 en el que el residuo C₁₋₄ alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o polisustituido con OH o un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido.

en el que el residuo C₃₋₁₀ o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros en cada caso puede ser unido, de preferencia a través de un grupo C₁₋₄ alifático no sustituido.

con la condición que si R^7 representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

5 En particular

R^7 representa un residuo C_{1-6} -alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, $COOH$, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$, alifático, OCF_3 , SH , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, CF_3 y un residuo C_{1-4} alifático, de preferencia no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, OCF_3 , y un residuo C_{1-4} alifático,

15 en el que el residuo C_{1-4} - alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático no sustituido,

o representa un residuo C_{3-6} - ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, OCF_3 , SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, un residuo a $C(=O)-O-C_{1-4}$ - alifático, CF_3 , y un residuo C_{1-4} alifático,

25 con la condición que si R^7 representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros es unido a través de un átomo de carbono

De más preferencia,

30 R^7 denota un residuo C_{1-6} -alifático, no sustituido o mono, o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, $COOH$ y un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático, de preferencia por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, un residuo $C(=O)-O-C_{1-4}$ -alifático, $COOH$ y un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático,

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido mono- o polisustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido,

- 5 o representa un residuo C₃₋₆-ciclo alifático o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄-alifático, con la condición que si R⁷ representa un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros
10 es unido a través de un átomo de carbón.

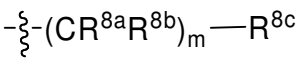
En especial, de más preferencia

- R⁷ es seleccionado del grupo que consiste de CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, CH(CH₃)₂, C₂H₄-CH(CH₃)₂, C₃H₆-CH(CH₃)₂, CH₂OH, C₂H₄OH, CH₂-OCH₃, C₂H₄-OCH₃,
15 C₃H₆-OCH₃, CH₂-O-C₂H₅, C₂H₄-O-C₂H₅, CH₂-CH(CH₃)(OCH₃), CH₂-CH(C₂H₅)(OCH₃), CH(CH₃)(CH₂-OCH₃), CH(C₂H₄-OCH₃)₂, CH(C₂H₅)(CH₂-OCH₃), C₂H₄-O-C₂H₄-O-CH₃, CH₂-O-C₂H₄-O-CH₃, C₂H₄-O-C₂H₄-OH, CH₂-O-C₂H₄-OH, CH₂-C(=O)O-CH₃, C₂H₄-C(=O)OCH₃, C₂H₄-C(=O)OH, CH₂-C(=O)OH,

- 20 o representa un residuo C₃₋₆- ciclo alifático no sustituido o un residuo heterociclo alifático no sustituido de 3 a 6 miembros, de preferencia tetrahidropiranilo o piperidinilo.

Especialmente preferido también es un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), en el que

- 25 R¹ representa la estructura parcial (T1),



(T1) ,

en el que

m es 0, 1 ó 2 y

- R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄
30 alifático o un residuo C₁₋₄ alifático; de preferencia H, F, CH₃ o OCH₃;

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un

residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, CF₃, y un residuo aC₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido,

ó

en el que

m es 0,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático; de preferencia H, F, CH₃ o OCH₃; y

R^{8c} representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-

sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃, C(=O)-O-C₂H₅ y fenilo,

en el que fenilo puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido, de preferencia no sustituido o mono- o di sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, de preferencia con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, O-CH₃, CF₃ y OCF₃,

X representa O ó S, de preferencia O;

R² es seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, ISO-propilo; ciclopropilo; y O-CH₃;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente uno del otro seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CF₃; CN; OCF₃ y NO₂;

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

R⁷ representa un residuo C₁₋₆-alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, COOH, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄-alifático, de preferencia

no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

- 5 en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

- o representa un residuo C₃₋₆- ciclo alifático no sustituido o un residuo heterociclo
10 alifático no sustituido de 3 a 6 miembros,

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático no sustituido, el residuo heterociclo alifático no sustituido es unido a través de un átomo de carbono.

- Especialmente preferido es también un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I),
15 en el que

R¹ representa arilo, de preferencia fenilo, o heteroarilo, de preferencia piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃,

20

de preferencia representa fenilo, no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, y CH₃;

- 25 X es O;

R² es seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, iso-propilo, ciclopropilo, y O-CH₃; de preferencia es seleccionado del grupo que consiste de CH₃, C₂H₅, OCH₃ y CF₃;

- 30 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente uno del otro seleccionado del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃ y NO₂;

de preferencia con la condición que al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es ≠ H, de más preferencia con la condición que R⁵ sea ≠ H;

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

- 5 de preferencia representa un residuo C₁₋₆- alifático saturado, no sustituido o mono- o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, O-CH₃, O-C₂H₅, OCF₃, OC₂H₄-O-CH₃, COOH, y C(=O)OCH₃.

Los compuestos especialmente preferidos son los compuestos que están
10 conforme a la fórmula (I) seleccionados del grupo que comprende:

- 1 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico;
- 2 1-Butilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico;
- 15 3 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico;
- 4 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 5 1-Etilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-
- 20 amida de ácido carboxílico;
- 6 N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico;
- 7 N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 25 8 1-Etilo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico;
- 9 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico ;
- 10 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida
- 30 de ácido carboxílico;
- 11 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-propilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico metoxi;
- 12 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(3-metilo-butilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico ;
- 35 13 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(4-metilo-pentilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;

- 14** N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(3-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 15** N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 5 **16** 7-Bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 17** 7-Bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 10 **18** 7-Bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 19** 7-Bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 20** 7-Ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 15 **21** 7-Ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 22** 7-Ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 23** 7-Ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 20 **24** N-(4,4-Dimetilo-pentilo)-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 25** N-(4,4-Dimetilo-pentilo)-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 25 **26** 2-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-1-yl]-éster de metilo de ácido acético;
- 27** 3-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-1-ilo]- éster de metilo de ácido propiónico;
- 28** 2-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-ácido acético;
- 30 **29** 3-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-ácido propiónico;
- 30** N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[1-(metoximetilo)-propilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 35 **31** N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[2-metoxi-1-(metoximetilo)-etilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;

- 32 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-butilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 33 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilooxi)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 5 34 7-Fluoro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 35 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-1-metilo-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 36 N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 10 37 7-Cloro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 38 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-hidroxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 15 39 1-(2-Etoxi-etilo)-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 40 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-isopropilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 41 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-pentilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carbamoil- amida de ácido carboxílico;
- 20 42 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-metilo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 43 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 25 44 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-tetrahidro-pirano-4-ilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico; y
- 45 N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metoxi-1-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico;
- 30 respectivamente en la forma de compuestos libres; el racemato; los enántiomeros, diastereómeros, mezclas los enántiomeros o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla o de un enántiomer o diastereómero individual; o en la forma de las sales de ácido o bases fisiológicamente aceptables; o en la forma de solvatos, en particular hidratos.
- 35 Los compuestos sustituidos de acuerdo a la invención de la fórmula general antes mencionada (I), y estereosómeros correspondientes y también las respectivos

sales y solventes correspondientes son tóxicamente seguros y son por lo tanto adecuados como ingredientes farmacéuticamente activos en composiciones farmacéuticas.

La presente invención por lo tanto además se relaciona con la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), en cada caso si es adecuado en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enánitmeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de estereosómeros, en particular los enánitmeros y/o diasteómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o respectivamente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, o respectivamente en la forma de un solvente correspondiente, y también opcionalmente al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y/o opcionalmente al menos un ingrediente más activo.

Además, 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida, también sus sales y solvatos correspondientes respectivos son toxicológicamente seguros y son por lo tanto adecuados como ingredientes farmacéuticamente activos en composiciones farmacéuticas.

La presente invención por lo tanto se refiere además con una composición farmacéutica que contiene 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida, si es adecuado en la forma de un sal fisiológicamente aceptable, o respectivamente en la forma de un solvato correspondiente de los mismos, y también opcionalmente por lo menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y/o opcionalmente al menos un ingrediente más activo.

Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención son adecuadas en particular para la modulación de canales KCNQ2/3 K⁺, de preferencia para inhibición de canal KCNQ2/3 K⁺ y/o estimulación de canal KCNQ2/3 K⁺, por ejemplo, ejercen un efecto agonístico o antagonístico.

También, las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención son de preferencia adecuadas para profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺.

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

La composición farmacéutica de acuerdo a la invención puede ser preparada como un líquido, semisólido o en forma farmacéutica sólida, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables, gotas, jugos, almibares, aerosoles, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, yesos, ungüentos, pomadas, lociones, gels, emulsiones, aerosoles o en forma multipartículas, por ejemplo en la forma de pelets o gránulos, si es adecuado

en comprimidos, decantadas en cápsulas o suspendida en un líquido, y también administrada así.

Además, por lo menos un compuesto sustituido de la fórmula general (I), si es adecuado en la forma de uno de sus estereosómeros puros, en particular enánitmeros o diastereómeros, su racemato o en la forma de mezclas de los estereosómeros, en particular los enánitmeros o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla deseada, o si es adecuado en la forma de una sal correspondiente o respectivamente en la forma de un solvente correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo a la invención convencionalmente puede contener otros auxiliares farmacéuticos fisiológicamente aceptables los cuales, por ejemplo, pueden ser seleccionados del grupo que consiste de excipientes, rellenos, solventes, diluyentes, sustancias superficie-activas, colorantes, preservantes, agentes destructivos, aditivos deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los auxiliares fisiológicamente aceptables y también las cantidades de los mismos a ser utilizados depende de si la composición farmacéutica se aplicará vía oral, subcutánea, parental, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo para infecciones de la piel, las membranas mucosas y de los ojos. Preparaciones en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, pelets, gotas, jugos y almibares son de preferencia adecuados para la aplicación oral; soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y también aerosoles son de preferencia adecuados para aplicación parenteral, tópica e inhalativa. Los compuestos sustituidos utilizados en la composición farmacéutica conforme a la invención en un repositorio, o disuelto o en un parche, y otros agentes que se agregan si es adecuado, que promueven la penetración de la piel, son preparaciones adecuadas de aplicación percutánea. Formas de preparación aplicable oral o percutáneamente pueden liberar el compuesto respectivo sustituido de acuerdo a la invención también de una manera retardada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención pueden ser preparadas con la ayuda de medios convencionales, dispositivos, métodos y procesos conocidos en la técnica, tal como son descritos, por ejemplo, en „Remington’s Pharmaceutical Sciences“, A.R. Gennaro (Editor), edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, en particular en Parte 8, Capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se introduce aquí a manera de referencia y es con el fin de divulgarla. La cantidad que será administrada al paciente de los compuestos respectivos sustituidos de acuerdo a la invención de la fórmula general indicada arriba (I) puede variar y es por ejemplo dependiente del peso o edad del paciente y también del tipo de

aplicación, la indicación y la gravedad del trastorno. Convencionalmente, 0,001 a 100 mg/kg, de preferencia 0,05 a 75 mg/kg, especialmente y de preferencia 0,05 a 50 mg de al menos un compuesto de acuerdo a la invención se aplican por kilogramo del peso del cuerpo del paciente.

5 La composición farmacéutica de acuerdo a la invención es particularmente adecuada para el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades y/o trastornos seleccionados del grupo que consiste del dolor, en particular dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad,
10 dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a la distonía.

 La composición farmacéutica de acuerdo a la invención es adecuada especialmente preferible para el tratamiento del dolor, más especialmente preferible del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio y dolor
15 muscular y más especialmente para el tratamiento del dolor neuropático.

 La composición farmacéutica de acuerdo a la invención es también adecuada para el tratamiento y/o profilaxis de epilepsia.

 La presente invención por lo tanto además se relaciona al menos con un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), y también si es adecuada de uno o más
20 auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la modulación de canales KCNQ2/3 K⁺, de preferencia para uso en inhibición y/o estimulación del canal KCNQ2/3 K⁺.

 La presente invención por lo tanto además se relaciona al menos con un compuesto conforme a la fórmula general (I), y también si es adecuado de uno o más
25 auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺.

 La presente invención además se relaciona con 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida, y también si es adecuado de uno o
30 más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la modulación de canales KCNQ2/3 K⁺, de preferencia para uso en la inhibición y/o estimulación del canal KCNQ2/3 K⁺.

 La presente invención se relaciona además con 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida, y también si es adecuado de uno o
35 más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis y/o tratamiento

de trastornos y/o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺.

Se da preferencia al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste del dolor, en particular del dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a la distonía.

Se da preferencia también a 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste del dolor, en particular dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a la distonía.

Se da preferencia especial al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I) y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste del dolor, en particular del dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, más especialmente el dolor neuropático.

Se da preferencia especial también al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I) y opcionalmente uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para uso en la profilaxis y/o tratamiento de epilepsia.

La presente invención por lo tanto se relaciona al menos con un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y también si es adecuado de uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la modulación de canales KCNQ2/3 K⁺, de preferencia para inhibición y/o estimulación del canal KCNQ2/3 K⁺.

La presente invención por lo tanto se refiere al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y también si es adecuado de uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades que son mediadas, por lo menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺.

Se da preferencia al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste del

dolor, especialmente el dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a la distonía.

5 Se da preferencia especial al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste del dolor, en particular seleccionadas del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor
10 inflamatorio, más especialmente dolor neuropático.

Se da preferencia especial al menos a un compuesto de acuerdo a fórmula general (I), y opcionalmente a uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para profilaxis y/o tratamiento de epilepsia.

Otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento y/o profilaxis
15 de trastornos y/o enfermedades, las cuales son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K^+ , en mamíferos, preferentemente en trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste del dolor, de preferencia del dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular,
20 dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a la distonía, las cuales comprenden administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) al mamífero.

La efectividad contra el dolor puede ser mostrada, por ejemplo, en el modelo
25 *Bennett* o *Chung* (Bennett, G.J. y Xie, Y.K., mononeuropatía periférica A en ratas que produce trastornos de sensación de dolor como esos vistos en el hombre, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., Un modelo experimental para neuropatía periférica producida por ligadura del nervio espinal en la rata, Pain 1992, 50(3), 355-363), mediante experimentos de prueba de remoción de la cola de las ratas (por
30 ejemplo, de acuerdo a D'Amour und Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)) o por la prueba de formalina (por ejemplo de acuerdo a D. Dubuissou et al., Pain 1977, 4, 161-174). La efectividad contra la epilepsia puede ser demostrada, por ejemplo, en el modelo de ratones *DBA/2* (De Sarro *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336).

35 Los compuestos de acuerdo a la invención preferentemente tienen un EC_{50} valor de más de 10000 nM o no más de 8000 nM, de más preferencia no más de 7000 nM o

no más de 6000 nM, todavía más preferible no más de 5000 nM o no más de 3000 nM, aún más preferentemente no más de 2000 nM o no más de 1000 nM, todavía aún más preferencia no más de 800 nM o no más de 700 nM, todavía más de preferencia no más de 600 nM o no más de 500 nM, aún todavía más de preferencia no más de 400
5 nM o no más de 300 nM, más preferencia no más de 200 nM o no más de 150 nM y especialmente no más de 120 nM o no más de 100 nM. Los métodos para determinar el EC₅₀ valor son conocidos por la persona especialista en la materia. El EC₅₀ valor de preferencia determinado por fluorimetría, especialmente preferible como se describe en **"experimentos farmacológicos"**.

10 La invención además proporciona procesos para la preparación de los compuestos sustituidos de acuerdo a la invención.

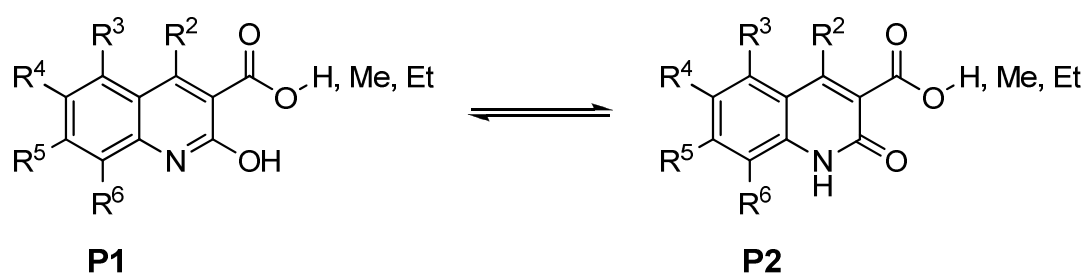
Los productos químicos y componentes de reacción utilizados en las reacciones y esquemas descritos abajo están disponibles comercialmente o en cada caso pueden
15 ser preparados por métodos convencionales crónicos conocidos por la persona experta en la materia.

Las reacciones descritas pueden cada una ser realizadas conforme a las condiciones convencionales con las cuales la persona experta en la técnica está familiarizada, por ejemplo con respecto a la presión o al orden en el cual se agregan los
20 componentes. Si es adecuado, el perito puede determinar el procedimiento óptimo de acuerdo a las condiciones respectivas realizando pruebas preliminares simples. Los productos intermedios y terminales obtenidos utilizando las reacciones descritas antes, pueden cada uno ser purificados y/o aislados, si se desea y/o requiere, utilizando métodos convencionales conocidos por el perito. Los procesos adecuados purificadores
25 son por ejemplo los procesos de extracción y procesos cromatográficos, tales como cromatografía de columna o cromatografía preparativa. Todos los pasos del proceso descritos abajo, también como la purificación y/o aislamiento respectivo de los productos intermedios o finales, pueden ser realizados parcial o completamente bajo una atmósfera inerte, de preferencia bajo una atmósfera de nitrógeno.

30 Si los compuestos sustituidos se obtienen de acuerdo a la invención de la fórmula general antes mencionados (I), después de la preparación de los mismos, en la forma de una mezcla de sus estereoisómeros, de preferencia en la forma de sus racematos u otras mezclas de sus diversos enantiómeros y/o diastereoisómeros, pueden ser separados y si es adecuado, aislados utilizando procesos convencionales
35 conocidos por el perito. Los ejemplos incluyen procesos de separación cromatográfica, en particular procesos cromatográficos de líquidos bajo presión normal o bajo presión

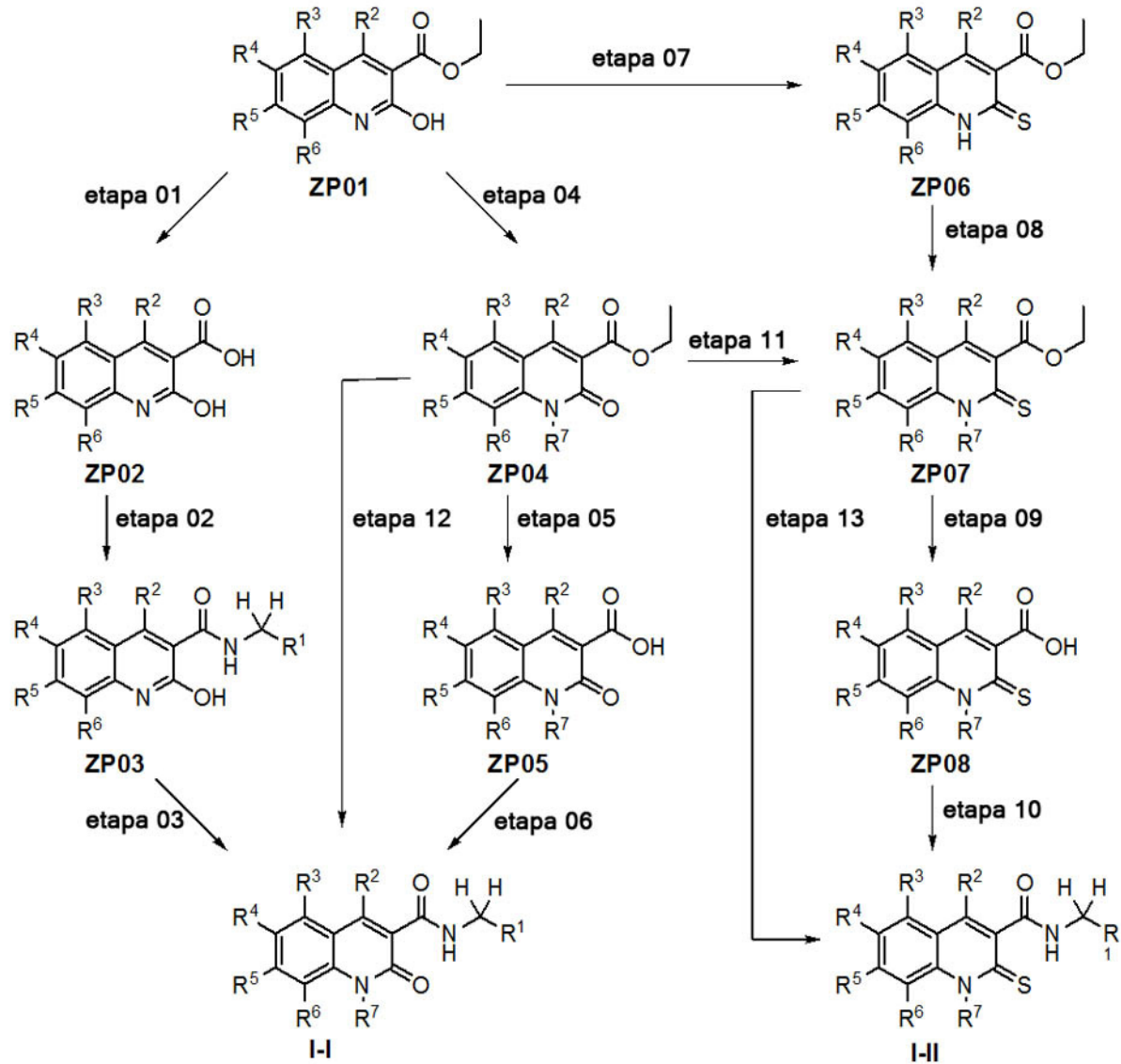
elevada, de preferencia procesos MPLC y HPLC, y también procesos de cristalización fraccional. Estos procesos permiten que los enantiómeros individuales, por ejemplo sales diastereómeras formadas por medio de fase estacionaria quiral HPLC o por medio de cristalización con ácidos quirales, por ejemplo, (+)-ácido tartárico, (-)-ácido tartárico o (+)-10-ácido sulfónico alcanforado, sean separados uno del otro.

*Esquema I de reacción general (síntesis de precursores **P1** y forma tautomérica **P2**):*



Una pluralidad de síntesis y caminos de síntesis para compuestos de la fórmula general **P1** o su forma tautomérica **P2** respectivamente con un modelo de sustitución muy amplio para residuos R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son conocidos en la literatura especialista actual. Intermediarios previamente desconocidos de la fórmula general **P1** o de su forma tautomérica **P2** respectivamente con modelos de sustitución similares para residuos R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ y, como se describe abajo y cuyas síntesis no se describen con un mayor detalle, pueden ser producidas por la persona experta en la técnica, de acuerdo a estos métodos conocidos o por la combinación de los métodos conocidos.

Esquema II de reacción general:



En **etapa 01**, **etapa 05** y **etapa 09**, ésteres de las fórmulas generales **ZP01**, **ZP04** y **ZP07**, respectivamente, pueden ser transformados en ácidos de las fórmulas generales **ZP02**, **ZP05** y **ZP08**, respectivamente, de acuerdo a métodos conocidos por el perito, por ejemplo, utilizando una base, por ejemplo hidróxido de litio.

En **etapa 03**, **etapa 04** y **etapa 08**, quinolonas de las fórmulas generales **ZP03** y **ZP01**, y tioquinolonas de la fórmula general **ZP06**, respectivamente, pueden ser transformadas en

quinolonas de las fórmulas generales (**I-I**) y **ZP04**, y tioquinolonas de la fórmula general **ZP07**, respectivamente, con compuestos de la fórmula general R^7-X^1 , en que X^1 representan un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, sulfonato de metano o p-sulfonato de tolueno, de acuerdo a métodos conocidos por el especialista, por

ejemplo, con la adición de una base, por ejemplo, un carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

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

En **etapa07** y **etapa11**, quinolonas de las fórmulas generales **ZP01** y **ZP04**, respectivamente, pueden ser transformados en tioquinolonas de las fórmulas generales **ZP06** y **ZP07**, respectivamente, de acuerdo a métodos conocidos por el especialista, por ejemplo, utilizando un agente de tiación, por ejemplo, reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo.

En **etapa12** y **etapa 13**, ésteres de las fórmulas generales **ZP04** o **ZP07**, respectivamente, pueden ser convertidos para producir amidas de las fórmulas generales **(I-I)** o **(I-II)**, respectivamente, con aminas de las fórmulas generales $R^1-CH_2-NH_2$ de acuerdo a métodos conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo, con la adición de trimetiloaluminio.

Los compuestos de las fórmulas generales **(I-I)** y **(I-II)** obtenidos de esta manera, pueden ser además transformados para introducir y/o intercambiar uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 por reacciones de derivatización simple conocidas por el especialista, por ejemplo, esterificación, formación de éster, formación de amida, eterificación, segmentación de éter, sustitución o reacciones de acoplamiento transversal.

La invención será descrita de aquí en adelante con la ayuda de un número de ejemplos. Esta descripción está destinada simplemente como forma de ejemplo y no limita la idea general de la invención.

EJEMPLOS

Los indicación “equivalentes” (“eq.”) significa equivalentes molares, “RT” significa temperatura ambiente (23 ± 7 °C), “M” es una indicación de concentración en mol/l, “aq.” significa acuosa, “sat.” significa saturada, “sol.” significa solución, “conc.” significa concentrada.

Otras abreviaturas:

AcOH	ácido acético
d	días
10 salmuera	solución de cloruro de sodio acuosa saturada (NaCl sol.)
CC	cromatografía de columna de gel de sílice
dba	acetona dibencilidene
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiloetiloamina
15 DMF	N,N-dimetilformaamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetado de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
20 HATU	O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametilouroniumhexafluorofosfato
m/z	proporción de masa-a-carga
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
min	minutos
25 MS	Espectometría de masa
MW	microonda
NEt ₃	trietiloamina
RTG	retigabina
RS	solución de reacción
30 THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiloetiloendiamina
v/v	volumen a volumen
w/v	peso por volumen
Xantphos	4,5-bis(difenilofosfino)-9,9-dimetiloxanteno

Los rendimientos de los compuestos preparados no fueron optimizados. Todas las temperaturas no están corregidas.

Todas las materias primas las cuales no están explícitamente descritas estaban ya sea comercialmente disponibles (los detalles de proveedores tales como por

ejemplo Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se pueden encontrar en Symyx® Available D Chemicals Database deMDL, San Ramon, EE.UU., o la SciFinder® Database de la ACS, Washington DC, EE.UU., respectivamente, por ejemplo) o la síntesis de esos que ya han sido descritos
5 precisamente en la literatura especializada (pautas experimentales se pueden encontrar en la Reaxys® Database de Elsevier, Amsterdam, NL, o la SciFinder® Database de la ACS, Washington DC, EE.UU., respectivamente, por ejemplo) o pueden ser preparados utilizando los métodos convencionales conocidos por el perito.

La fase estacionaria utilizada para la cromatografía de columna fue gel de sílice
10 60 (0,0-0 – 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de solventes o eluyentes para cromatografía son especificados en v/v.

Todos los productos intermediarios y compuestos ejemplares fueron analíticamente caracterizados por medio de espectroscopía ¹H-NMR. Además, las
15 pruebas de espectrometría de masa (MS, m/z para [M+H]⁺) fueron realizadas para todos los compuestos ejemplares y productos intermediarios seleccionados.

Síntesis de compuestos ejemplares

Síntesis de ejemplo 1: N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-
20 1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

a) Síntesis de etilo 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato

Una solución de 40,6 g (0,2 mol) 1-(2-amino-4-(trifluorometilo) fenilo) etanona y 41,6 (0,3 mol) NEt₃ en DCM (130 ml) fue enfriada por baño hielo/agua. Una solución de 38,0
25 ml (0,3 mmol) etilo 3-cloro-3-oxopropanato en DCM (65 ml) fue a continuación agregada gota gota durante 30 minutos mientras la temperatura no excedía 15 °C, se continuó agitando en la RT durante 2 horas. La RS fue posteriormente extinguida por adición de una 1M ac. NaHCO₃ solución (400 ml) y la capa orgánica fue separada, secada con MgSO₄ y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue disuelto en EtOH (350 ml) y 82
30 ml (0,2 mol, 21% w/v en EtOH) se agregó etilato de sodio, se continuó agitando en RT durante 72 horas. La RS fue entonces acidificada con 5M de una solución acuosa HOAc y concentrada al vacío. El residuo obtenido fue suspendido en agua (250 ml) y EtOAc (250 ml) y el precipitado resultante fue filtrado. Después secado a 40 °C al vacío 42,8 g (0,14 mol, 72%) etilo 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato
35 fue obtenido, el cual fue utilizado en el próximo paso sin mayor purificación.

b) Síntesis de 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico

una solución de 2M acuoso LiOH (125 ml) se agregó a una solución de 15,0 g (50,1 mmol) etilo 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato en una mezcla de MeOH/THF (175 ml cada uno) y la RS fue posteriormente calentada a 60 °C durante 16 horas. La mezcla fue a continuación concentrada al vacío. El residuo fue recogido con agua y ajustado para pH con un ácido clorhídrico 2M, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada con MgSO₄ y concentrada al vacío. Fue obtenido como residuo 12,0 g (44,2 mmol, 88%) 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico, el cual fue utilizado en el próximo paso sin mayor purificación.

c) Síntesis de N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico 926 mg (7.4 mmol) 3-Fluorobenciloamina, 2,55 g (6.7 mol) HATU y 2,7 ml (19,5 mmol) NEt₃ fueron agregados a una solución de 1,82 g (6.7 mmol) 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico en THF (50 ml). La RS fue agitada a 50 °C durante 16 horas y luego fue diluida con EtOAc (50 ml) a RT. El precipitado resultante fue filtrado y secado al vacío para dar 2,10 g (5,6 mmol, 83%) N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico, la cual fue utilizada en el próximo paso sin mayor purificación.

d) Síntesis de N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico.

Una solución de 500 mg (1,3 mmol) N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluoro-metilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico en DMSO (16 ml) fue tratada con 200 mg (1,5 mmol) K₂CO₃ y fue posteriormente agitada a RT durante 1 hora. Luego 90 µl (1,5 mmol) iodometano fue agregado y la RS fue calentada a 50 °C durante 16 horas. Después enfriada para RT, la RS fue diluida con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada con MgSO₄ y concentrada al vacío. Después de la cristalización de EtOAc del residuo, 327 mg (0,8 mmol, 63%) N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 1**) fue obtenido. MS: m/z 393,1 [M+H]⁺.

Síntesis de ejemplo 2: 1-butilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

a) Síntesis de etilo 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato
Una solución de 1,0 g (3,3 mmol) 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato (para síntesis ver ejemplo 1, sección a)) en DMSO (9 ml) fue tratada con 461 mg (3,3 mmol) K_2CO_3 y 360 μ l (3,3 mmol) 1-bromobutano a RT y fue
5 posteriormente calentada a 50 °C durante 90 minutos. Después de enfriar a RT la RS fue diluida con agua (30 ml) y extraída con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. Después CC (EtOAc/hexano 1:8) del residuo, 480 mg (1,4 mmol, 40%) etilo 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato fue obtenido.

10

b) Síntesis de 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico
Una solución de 160 mg (4,0 mmol) NaOH en agua (10 ml) fue agregada a una solución de 355 mg (1,0 mmol) etilo 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato en EtOH (10 ml) a RT. La mezcla fue luego calentada a 80 °C durante 16
15 horas y posteriormente EtOH fue en gran parte removida al vacío. El residuo fue diluido con agua (20 ml) seguido por acidificación con 1M ácido clorhídrico. Esta mezcla fue luego extraída con EtOAc (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. Como residuo resultante 250 mg (0,8 mmol, 76%) 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-
20 quinolina-3-ácido carboxílico fue obtenido, el cual fue utilizado en el próximo paso sin mayor purificación.

c) Síntesis de 1-butilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico 349 mg (0,9 mmol) HATU, 550 μ l (3,1 mmol)
25 DIPEA y 90 μ l (0,8 mmol) 3-fluoro-benciloamina fueron agregados a una solución de 250 mg (0,8 mmol) 1-butilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico en DMF (3 ml) a RT y se agitó en forma continua durante 3 horas. La RS fue luego diluida con agua (20 ml) y extraída con EtOAc (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y
30 concentradas al vacío.

Después CC (EtOAc/hexano:4) del residuo, 180 mg (0,4 mmol, 54%) 1-butilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 2**) fue obtenida. MS: m/z 435.2 $[M+H]^+$.

35

Síntesis de ejemplo 3: N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

a) Síntesis de etilo 1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato

La conversión de etilo 4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato (para síntesis ver ejemplo 1 sección a)) y yodometano en etilo 1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato fue realizado de acuerdo al método descrito en el ejemplo 2 Sección a).

b) Síntesis de etilo 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato

Una solución de 460 mg (1,5 mmol) etilo 1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato en tolueno (10 ml) fue tratado con 2,4 g (5,9 mmol) reactivo de Lawesson a RT, seguido calentando a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar a RT la RS fue templada con una solución (30 ml) de Na₂CO₃ acuosa saturada. La mezcla fue a continuación extraída con EtOAc (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas al vacío. CC (EtOAc/hexano 1:4) del residuo proporcionó 400 mg (1,2 mmol, 82%) etilo 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato.

c) Síntesis de 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico

Una solución de 270 mg (0,8 mmol) etilo 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxilato en AcOH (10 ml) fue tratada con un 40% w/v acuoso, ácido hidrobromico (15 ml) a RT, a continuación calentado a 80 °C durante 4 horas. Además 40% w/v con ácido hidrobromico acuoso (15 ml) fue agregado y calentado a 80 °C durante 16 horas. Posteriormente gran parte de HOAc fue removida al vacío y el residuo fue diluido con agua (20 ml). Esta mezcla fue extraída con EtOAc (3x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas al vacío. Fue obtenido como residuo resultante 210 mg (0,7 mmol, 85%) 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico, el cual fue utilizado en el próximo paso sin purificación adicional.

d) Síntesis de N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- amida de ácido carboxílico

La reacción de 220 mg (0,73 mmol) 1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-ácido carboxílico con 3-fluoro-benciloamina de acuerdo al método descrito en el ejemplo 2 Sección a) produjo 125 mg (0,3 mmol, 42%) N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 3**). MS: m/z 409,1 [M+H]⁺.

Síntesis de ejemplo 20: 7-ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

Para una solución de 247mg (0,61 mmol) 7-bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 16**) en DMF (3 mL) se agregaron 20 µL (0,22 mmol) TMEDA, 43 mg (0,37 mmol) Zinccianida, 1 mg (0,003 mmol) Pd₂dba₃ y 7 mg (0,019 mmol) Xantphos. La solución de reacción fue degasificada y lavada con nitrógeno tres veces y luego calentada en MW a 160 °C durante 4 minutos. Después de enfriar la RT la mezcla fue filtrada a través de celita y fue lavada con diclorometano. Los filtrados combinados fueron concentrados al vacío. Después CC (EtOAc / hexano 1:2) del residuo, 91 mg (0,26 mmol, 43%) 7-ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 20**) fueron obtenidos. MS: m/z 350.1 [M+H]⁺.

Síntesis de ejemplo 28: 2-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoiil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-il]-ácido acético

Para una solución de 350 mg (0,78 mmol) 2-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoiil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-il]-éster de metilo de ácido acético (**ejemplo 26**) en THF (6 ml) se agregaron metanol (3 ml) y 1 ml (7,78 mmol) 7,78 M acuoso LiOH solución a RT. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 1.5 hora. Luego el solvente fue evaporado, el residuo fue diluido con agua (20 ml) y lavado con DCM (10 ml). La parte acuosa fue acidificada por 2 N HCl y luego extraída con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y evaporadas. Después de la cristalización del residuo de una mezcla de solvente acetona-pentano 155 mg (0,35 mmol, 46%) 2-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoiil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-ácido acético (**ejemplo 28**) fueron obtenidos. MS: m/z 437.1 [M+H]⁺.

Síntesis de ejemplo 38: N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-hidroxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

Para una solución de 800 mg (1,83 mmol) N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 4**) en DCM (30 ml) fue agregado 0.26 ml (2,7 mmol) tribromoborano a -78 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a -78 °C y templada con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (20 ml) y lavada con una solución saturada de NaHCO₃

(20 ml), salmuera (20 ml), y agua (20 ml), secada sobre Na₂SO₄ y concentrada al vacío. Después CC (EtOAc / hexano 1:4) del residuo, 750 mg (1,77 mmol, 97%) N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-hidroxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 38**) fueron obtenidos. MS: m/z 423.1 [M+H]⁺.

5

Síntesis de ejemplo 44: N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-tetrahidro-pirano-4-il-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

a) Síntesis de 1-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)-4-(trifluorometilo)fenilo)etanona

Para una solución de 500 mg (2,46 mmol) 1-(2-amino-4-(trifluorometilo) fenilo) etanona
10 en metanol (18 ml) fue agregada 250 µl (2,70 mmol) dihidro-2H-pirano-4(3H)-uno a RT
seguido por la adición de 90 mg (0,73 mmol) decaborano. La mezcla de reacción fue
agitada a RT durante 16 horas. La mezcla fue evaporada al vacío y el residuo diluido
con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica fue lavada con agua (20 ml), salmuera
(20 ml), secada sobre anhidro Na₂SO₄ y concentrada al vacío. Después CC (EtOAc /
15 hexano 1:24) del residuo, 240 mg (0,83 mmol, 34%) 1-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-
ilamino)-4-(trifluorometilo)fenilo)etanono fueron obtenidos.

b) Síntesis de etilo 3-((2-acetilo-5-(trifluorometilo)fenilo)(tetrahidro-2H-pirano-4-yl)amino)-3-oxopropanoato

20 Para una solución agitada de 400 mg (1,39 mmol) 1-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)-4-(trifluorometilo)fenilo)etano en benceno (5 ml) se agregó 360 µl (2,78 mmol)
etilo 3-cloro-3-oxopropanoato a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C
durante 4 horas. Luego la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con
agua (20 ml), salmuera (20 ml), una solución saturada acuosa Na₂CO₃ (2 x 30 ml),
25 secada sobre anhidro Na₂SO₄ y concentrada al vacío para producir 550 mg (1,37 mmol,
98%) etilo 3-((2-acetilo-5-(trifluorometilo)fenilo)(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)-3-
oxopropanoato, el cual fue utilizado en el próximo paso sin purificación adicional.

c) Síntesis de etilo 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-
30 dihidroquinolina-3-carboxilato

Para una solución agitada de 550 mg (1,7 mmol) etilo 3-((2-acetilo-5-(trifluorometilo)fenilo)-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)-3-oxopropanoato en etanol (5 ml)
se agregó 60 mg (1,51 mmol, 60 % suspensión en aceite mineral) NaH a 0 °C. La
mezcla de reacción fue agitada a RT durante 30 minutos. Luego la mezcla fue
35 evaporada hasta secarse, el residuo fue diluido con agua (10 ml) y acidificado con 2N
HCl to pH ~ 3. La parte acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas

orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml), secadas sobre anhidro Na_2SO_4 y evaporadas para obtener el crudo el cual fue nuevamente lavado con saturado Na_2CO_3 para producir 330mg (0.86 mmol, 62%) etilo 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato el cual fue utilizado en el próximo paso purificación adicional.

d) Síntesis de 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico

Para una solución de 330 mg (0,86 mmol) etilo 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se agregó 140 mg (3,45 mmol) NaOH a RT. La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 16 horas. Luego la mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo fue diluido con agua (5 ml) y acidificado con 2N HCl a pH ~ 3. La parte acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml), secadas sobre anhidro Na_2SO_4 y concentradas en vacío para dar 280 mg (0,79 mmol, 91%) 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional.

e) Síntesis de N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-tetrahydro-pirano-4-il-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico

Para una solución agitada de 280 mg (0,79 mmol) 4-metilo-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-il)-7-(trifluorometilo)-1,2-dihidroquinolina-3-ácido carboxílico en DCM (5 ml) se agregaron 360 mg (0,95 mmol) HATU y 54 μl (3,15 mmol) DIPEA a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos a 0 °C seguido por la adición de 90 μl (0,79 mmol) 3-fluoro-benciloamina. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 4 horas. Luego la mezcla fue diluida con agua (5 ml) y extraída con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml), secadas sobre anhidro Na_2SO_4 y concentradas al vacío. Después CC (acetona / hexano 1:3) del residuo, 210 mg (0,45 mmol, 57%) N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-tetrahydro-pirano-4-il-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico (**ejemplo 44**) fueron obtenidos MS: m/z 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de otros ejemplos

La síntesis de otros ejemplos fue realizada de acuerdo a los métodos ya descritos. *Tabla 1* la cual muestra compuesto que fue producido de acuerdo a que cual

método. Es evidente para el especialista sabe cuales eductos y reactivos fueron utilizados en cada caso.

Tabla 1:

Ejemplo	Nombre químico	Preparación análoga para ejemplo	MS m/z [M+H] ⁺
4	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	437,1
5	1-etilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	407,1
6	N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	393,1
7	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	437,1
8	1-etilo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	407,1
9	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	325,1
10	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	369,2
11	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-propilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	421,1
12	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(3-metilo-butilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	449,2
13	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(4-metilo-pentilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	463,2
14	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(3-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	451,2
15	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-[2-(2-metoxi-etoxi-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	481,2
16	7-bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	403,0
17	7-bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	403,0
18	7-bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	447,1
19	7-bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	447,1
21	7-ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	20	350,1
22	7-ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	20	394,1
23	7-ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	20	394,1
24	N-(4,4-dimetilo-pentilo)-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	427,2
25	N-(4,4-dimetilo-pentilo)-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	1	383,2
26	2-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoyl]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-éster de metilo de ácido acético	1	451,1
27	3-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoyl]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-éster de metilo de ácido propiónico	1	465,1

Ejemplo	Nombre químico	Preparación análoga para ejemplo	MS m/z [M+H] ⁺
29	3-[3-[(3-fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-ácido propiónico	28	451,1
30	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-[1-(metoximetilo)-propilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	465,2
31	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-[2-metoxi-1-(metoximetilo)-etilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	481,2
32	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-butilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	465,2
33	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilooxy)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	409,1
34	7-fluoro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	343,1
35	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-1-metilo-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	451,2
36	N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-thioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	3	409,1
37	7-cloro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	359,1
39	1-(2-etoxi-etilo)-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	451,2
40	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-isopropilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	421,1
41	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-pentilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	449,2
42	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-metilo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	379,1
43	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	451,2
45	N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metoxi-1-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-amida de ácido carboxílico	2	409,1

Experimentos Farmacológicos

5 **Método I. Ensayo de fluorescencia utilizando un colorante sensible al voltaje (fluorimetría)**

Las células humanas CHO-K1 que expresan los canales KCNQ2/3 se sometieron a cultivo adherente a 37°C, 5% CO₂ y 95% de humedad en tubos de cultivo de células (por ejemplo, frascos TC de 80 cm², Nunc) con alta concentración de glucosa DMEM (Sigma Aldrich, D7777) que incluyó 10% de FCS (PAN Biotech, por ejemplo, 3302-P270521) o alternatively el medio MEM Alfa (1x, líquido, Invitrogen, #22571), un 10% de suero bovino fetal (FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y los antibióticos necesarios de selección.

Antes de hacer las mediciones, las células fueron lavadas con un tampón de 1 x DPBS $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -libre (por ejemplo, Invitrogen, #14190-094) y fueron desprendidas del fondo del recipiente de cultivo, utilizando Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) (incubación con Accutase durante 15 minutos a 37°C). El cálculo de la cantidad de células fue realizado con un contador de células CASYTM (modelo TCC, Sistema Schärfe). Dependiendo de la densidad óptima de cada línea de células individual, se colocaron 20,000-30,000 células/pocillo/100 μl en 96 pocillos CorningTM CellBINDTM placas de ensayo (Microplacas Planas de Poliestireno Negro con Fondo Transparente Plano, #3340). A continuación, se incubaron células recientemente sembradas durante una hora a temperatura ambiente, y en seguida fueron incubadas durante 24 horas a 37°C , 5% CO_2 y 95% de humedad.

Se preparó el colorante de fluorescencia sensible al voltaje del Equipo de Ensayo del Potencial de Membrana (parte R8123 formato RedTM para FLIPR, MDS Analytical TechnologiesTM), disolviendo los contenidos de un recipiente *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* en 200 ml de tampón extracelular (tampón ES, 120 mM NaCl, 1 mM KCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl_2 , 2 mM MgCl_2 , 10 mM de glucose; pH 7.4). Después de absorber el medio de nutrientes, las células fueron lavadas una vez con 200 μl de tampón ES, y en seguida se incubaron durante 45 minutos a la temperatura ambiente con 100 μl de la solución colorante, en la oscuridad.

Las mediciones de fluorescencia se realizaron con un instrumento BMG Labtech FLUOstarTM, BMG Labtech NOVOstarTM o BMG Labtech POLARstarTM (525 nm de excitación, 560 nm de emisión, Modo de Lectura Inferior). Después de la incubación con el colorante, se agregan 50 μl de las sustancias que van a ser probadas en las concentraciones deseadas, o 50 μl del tampón ES para ser controladas, se colocan en los pocillos de la placa de medición y fueron incubadas durante 30 minutos a temperatura ambiente con protección de la luz. En seguida, se midió la intensidad de fluorescencia del colorante durante 5 minutos y se determinó el valor de fluorescencia F_1 de cada pocillo en un momento determinado, constante. Luego, se agregaron 15 μl de una solución de KCl a cada pocillo (concentración final de iones de potasio 92 mM). La variación de la intensidad de la fluorescencia fue medida hasta obtener todos los valores de medición (principalmente 5-30 minutos). En un momento dado, después de aplicar KCl, se calculó el valor de fluorescencia F_2 , en este caso en el momento de la máxima fluorescencia.

Para ser calculada, la intensidad de fluorescencia F_2 se comparó con la intensidad de fluorescencia F_1 , y se determina la actividad ($\Delta F/F$) del compuesto que

se pretende elaborar en el canal de potasio y se determina como se indica a continuación:

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

Con el fin de determinar si una sustancia presenta actividad agonística, $\frac{\Delta F}{F}$ puede ser

comparada con las $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$ células de control. $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$ Se determina agregando en el pozo solamente a la solución de reacción, en vez de la sustancia que va a ser probada, lo que determina el valor F_{1K} de la intensidad de fluorescencia, agregando los iones de potasio tal como se describe anteriormente, y midiendo un valor F_{2K} de la intensidad de la fluorescencia. Después se calculan F_{2K} y F_{1K} como se indica a continuación:

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

Una sustancia presenta una actividad agonística en el canal de potasio, si $\frac{\Delta F}{F}$ es más

mayor que $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$:

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

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

compuesto objeto tiene actividad agonística $\frac{\Delta F}{F}$ cuando se observa un aumento de la dosis.

Los cálculos de los valores EC_{50} y IC_{50} se calculan con la ayuda del software 'Prism v4.0' (GraphPad Software™).

Método II. Prueba de latencia de baja intensidad de remoción de la cola en ratas (rat)

En la prueba de latencia de baja intensidad de la remoción de la cola, la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos de acuerdo a la invención en el sentido de un estímulo térmico agudo y nocivo es realizado del reflejo de remoción de la cola en ratas, (tail flick) en respuesta a un rayo de calor radiante (medidor de la

analgesia; modelo 2011 de la empresa Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania) de acuerdo al método descrito por D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)). Para este fin, se colocaron las ratas en un aparato de plexiglás, y con un rayo focal de calor radiante de baja-intensidad a (48°C) fue enfocado en la superficie dorsal de la raíz de la cola. La intensidad del estímulo se ajustó y produjo una latencia de remoción media de control de pre-droga de 7 segundos, por lo tanto permitiendo también una modulación del reflejo nociceptivo agudo en la supra espinal. Se aplicó un tiempo límite de 30 segundos para evitar daño al tejido. Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Janvier, Le Genest St. Isle, Frankreich) con pesos de 200-250 g. Se utilizaron 10 ratas por grupo. Antes de administrar un compuesto conforme a la invención, se midió la latencia de los animales dos veces en 5 minutos y la media de estas mediciones se calculó como el valor de la media de latencia de control. El efecto antinociceptivo se calculó en 20, 40 y 60 minutos, después de la administración del compuesto por vía oral. El efecto antinociceptivo se determinó como el aumento en la latencia de remoción de la cola, de acuerdo a la siguiente fórmula y se expresa como el porcentaje del efecto máximo posible (MPE [%]):

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

Donde, T_0 es el tiempo de latencia de control antes de la aplicación de la sustancia y T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T_2 es el tiempo límite y MPE es el efecto máximo posible. Utilizando el análisis de variantes (mediciones repetidas ANOVA) permitió la prueba de diferencias estadísticamente importantes entre los compuestos conforme a la invención y el grupo de vehículo. El nivel de importancia se estableció para $p \leq 0,05$. Para determinar la dependencia a la dosis, se administró la sustancia especial de acuerdo a la invención en 3-5 dosis con un aumento logarítmico, incluyendo una dosis de umbral y una dosis efectiva máxima, y los valores ED_{50} fueron determinados con la ayuda de un análisis de regresión. El cálculo ED_{50} se realizó en el momento de una efectividad máxima (usualmente 20 minutos después de la administración de los compuestos).

Datos Farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los compuestos conforme a la invención fueron determinados como se describe anteriormente (experimentos farmacológicos, métodos I y II respectivamente).

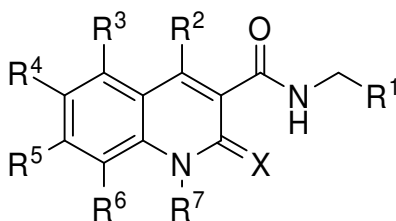
Los datos farmacológicos correspondientes se resumen en *Tabla 2*.

Tabla 2:

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

REIVINDICACIONES

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



(I),

CARACTERIZADO porque

X representa O ó S,

R¹ representa un residuo C₁₋₁₀-alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido;

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

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; SCF₃; S(=O)₂-OH; NO₂; OCF₃; un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-NH-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂,

en el que el residuo C_{1-4} alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono-
 o poli-sustituido; un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-C_{1-4}$ - alifático,
 un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $S(=O)_2-O-$
 C_{1-4} -alifático, en el que el residuo C_{1-4} alifático puede ser en cada caso no
 5 sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$
 C_{1-4} alifático) $_2$, un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ -
 alifático, un residuo $N(C_{1-4})$ alifático- $C(=O)-C_{1-4}$ residuo alifático, o un residuo
 $N(C_{1-4}$ alifático)- $S(=O)_2-C_{1-4}$ residuo alifático, en el que el residuo C_{1-4} alifático
 puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un residuo C_{3-6} -
 10 ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso
 no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente unido a
 través de un grupo C_{1-4} alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o
 mono- o poli-sustituido;

15 R^7 representa un residuo C_{1-10} - alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido; un
 residuo C_{3-10} - ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros,
 en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso
 opcionalmente unido a través de un grupo C_{1-8} alifático, el cual a su vez puede
 ser no sustituido o mono- o poli-sustituido;

20 con la condición que si R^7 representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10
 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un
 átomo de carbono,

25 en el cual un "grupo alifático" y "residuo alifático" pueden en cada caso ser ramificados
 o no ramificados, saturados o no saturados,

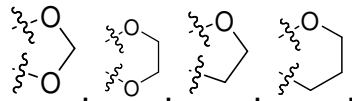
en el cual un "residuo ciclo alifático" y un "residuo heterociclo alifático" pueden en cada
 caso ser saturados o no saturados,

30 en el cual "mono- o poli-sustituido" con respecto a un "grupo alifático" y un "residuo
 alifático" se relacionan, en relación a los residuos correspondientes o grupos, para la
 sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del
 otro por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I,
 35 NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $NH-C(=O)-C_{1-4}$ alifático, un residuo
 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ alifático, OH, OCF_3 , un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, un residuo $O-C(=O)-$

C₁₋₄- alifático, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático, S(=O)₂OH, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, un residuo S(=O)₂-O-C₁₋₄- alifático, un residuo S(=O)₂-NH-C₁₋₄- alifático, CN, CF₃, CHO, COOH, un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, un residuo C₃₋₆- ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), y un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂;

en el cual "mono- o poli-sustituido" en relación a un "residuo ciclo alifático" y un "residuo heterociclo alifático" se relaciona, en relación a los residuos correspondientes, para la sustitución de uno o más átomo de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo NH-C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alifático, =O, OH, OCF₃, un residuo O-C₁₋₄- alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄- alifático, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático, S(=O)₂OH, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, un residuo S(=O)₂-O-C₁₋₄- alifático, un residuo S(=O)₂-NH-C₁₋₄- alifático, CN, CF₃, CHO, COOH, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, un residuo C₃₋₆-ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, C(=O)-NH₂, un residuo C(=O)-NH(C₁₋₄ alifático), y un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂;

en el cual "mono- o poli-sustituido" en relación al "arilo" y un "heteroarilo" se relaciona, en relación a los residuos correspondientes, para la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente uno del otro por lo menos un sustituyente

seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, ,

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

con la excepción del siguiente compuesto:

- 1-etilo-N-(4-metoxibencilo)-4-metilo-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida,

en la forma de los compuestos libres, el racemato, los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla, o de un enantiómero o diastereómero individual, o en la forma de las sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^1 representa un residuo C_{1-10} -alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , u residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), OH, un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ - alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático y $C(=O)-OH$,

en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ - alifático no sustituido,

o representa un residuo C_{3-10} -ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático, $C(=O)-OH$, un residuo C_{3-6} ciclo alifático, y un residuo heterociclo de 3 a 6 miembros,

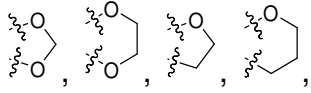
en el que el residuo C_{1-4} -alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF_3 , CF_3 y un residuo $O-C_{1-4}$ -alifático no sustituido, y

en el que el residuo C_{3-6} ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros pueden en cada caso ser no sustituidos o mono- o poli-sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , un residuo $NH(C_{1-4}$ alifático), un residuo $N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, OH, $=O$, un residuo $O-C_{1-4}$ alifático, OCF_3 , SH, SCF_3 , un residuo $S-C_{1-4}$ alifático, CF_3 , CN, un residuo C_{1-4} - alifático y $C(=O)-OH$,

en el que el residuo C_{3-10} - ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, puede ser en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C_{1-8}

alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático y C(=O)-OH, ,

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

ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido, y

en el que bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo pueden en cada caso ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, O-CH₂-OH, O-CH₂-O-CH₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el arilo o el residuo heteroarilo puede ser en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que

consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN y C(=O)-OH,

X representa O ó S;

- 5 R² representa F; Cl; Br; I; CN; CF₃; NO₂; OCF₃; SCF₃; un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo O-C₁₋₄- alifático, en el que el C₁₋₄ residuo alifático puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido; un C₃₋₆- residuo ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido y en cada caso opcionalmente
10 unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido,

- R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄
15 alifático, un residuo C(=O)-NH-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo O-C₁₋₄-alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo S-C₁₋₄- alifático, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, un residuo NH-C(=O)-C₁₋₄ alifático, y un residuo NH-S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no
20 sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático; un residuo C₃₋₆- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo
25 C₁₋₄-alifático y un residuo O-C₁₋₄- alifático, y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático no sustituido,

- R⁷ representa un residuo C₁₋₁₀-alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático,
30 OCF₃,SH,SCF₃, un residuo S- C₁₋₄- alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ alifático y C(=O)-OH,

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

35

o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido, y

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

y en el que el residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros puede ser en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₈ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10' miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

3. El compuesto de acuerdo a reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque

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

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

5 un residuo C₃₋₆-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C₁₋₄-alifático y un residuo O-C₁₋₄- alifático,

10 en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄-alifático no sustituido,

y en el que el residuo C₃₋₆-ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 6
15 miembros puede ser en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo C₁₋₄-alifático no sustituido y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido.

20 4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque

R³, R, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; S(=O)₂-OH; NO₂; un residuo
25 C₁₋₄- alifático, un residuo C(=O)-C₁₋₄, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄ alifático, un residuo O-C₁₋₄- alifático, un residuo O-C(=O)-C₁₋₄-alifático, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo S(=O)₂-C₁₋₄- alifático, en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, y un residuo O-C₁₋₄-
30 alifático; un residuo C₃₋₆- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, =O, OH, un residuo C₁₋₄-alifático y un residuo O-C₁₋₄- alifático, y en cada caso opcionalmente unido a través de un grupo C₁₋₄ alifático no sustituido .

35

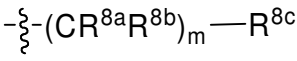
5. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ cada uno independientemente uno del otro son seleccionados del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OCF₃; SCF₃; un residuo (C=O)-C₁₋₄ alifático, un residuo C₁₋₄ alifático, un residuo O-C₁₋₄ alifático, un residuo S-C₁₋₄ alifático, en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, y O-CH₃.

6. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea ≠ H.

7. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque

R¹ representa la estructura parcial (T1)



(T1),

en el que

m representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄ alifático o C(=O)-OH,

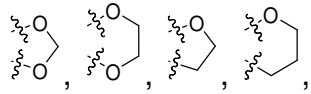
R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo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

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

en el que el residuo C₁₋₄-o alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

- 5 en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH,

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

ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, , bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo,

- 20 en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

- en el que bencilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo y oxazolilo puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ , OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-OH, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

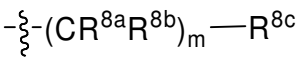
- 30 en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, un residuo NH(C₁₋₄ alifático), un residuo N(C₁₋₄ alifático)₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄

alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH.

8. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

5 CARACTERIZADO porque

R¹ representa la estructura parcial (T1),



(T1) ,

en el que

m representa 0, 1, ó 2,

10 R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático,

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ , alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

15 en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

20 o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

25 en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, CF₃ y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido,

30 o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, bencilo, fenilo, tienilo o piridilo,

en el que bencilo, fenilo, tienilo y piridilo, pueden ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄-alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅, y

5

en el que residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃ un residuo C₁₋₄- alifático y C(=O)-OH.

10

9. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque

R⁷ representa un residuo C₁₋₁₀-residuo alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, un residuo O-C₁₋₄- alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, COOH, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄-alifático

15

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

20

o representa un residuo C₃₋₁₀-ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄- alifático, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, un residuo C₃₋₆ ciclo alifático, y un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros,

25

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

30

en el que el residuo C₃₋₆ ciclo alifático y el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros puede ser en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, =O, un

35

residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄- alifático,

y en el que el C₃₋₁₀-residuo ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros puede ser en cada caso opcionalmente unido a través de un C₁₋₈ grupo alifático, el cual a su vez puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, NO₂, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, SH, SCF₃, y un residuo S-C₁₋₄-alifático, CF₃, CN, y un residuo C₁₋₄ alifático.

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

10. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque

R⁷ representa un residuo C₁₋₈- alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄-alifático, COOH, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄- alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

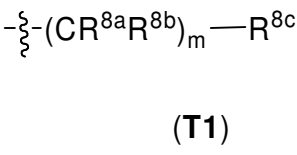
o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄ alifático, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄-alifático,

en el que el residuo C₁₋₄- alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, OCF₃, CF₃ y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido, y

en el que el residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros puede ser en cada caso unidos a través de un grupo C₁₋₈ grupo alifático no sustituido,

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 10 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

11. El compuesto de acuerdo para cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **CHARACTERIZADO** porque R¹ representa la estructura parcial **(T1)**,



en el que
m es 0, 1 ó 2 y

R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático;

R^{8c} representa un residuo C₁₋₄ alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₁₀- ciclo alifático o un residuo heterociclo alifático e 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, un residuo O-C₁₋₄ alifático no sustituido, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático no sustituido,
o

en el que
m es 0,

R^{8a} y R^{8b} cada uno independientemente uno del otro representa H, F, un residuo O-C₁₋₄ alifático o un residuo C₁₋₄ alifático; y

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

en el que fenilo puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄ alifático, OCF₃, CF₃, CN, un residuo C₁₋₄- alifático, C(=O)-CH₃, C(=O)-C₂H₅, C(=O)-O-CH₃ y C(=O)-O-C₂H₅,

X representa O ó S;

R² es seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; CF₃; CH₃; C₂H₅, iso-propilo; ciclopropilo; y O-CH₃;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente uno del otro seleccionado del grupo que consiste de H; F; Cl; Br; CF₃; CN; OCF₃ y NO₂;

R⁷ representa un residuo C₁₋₆-alifático, no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, un residuo O-C₁₋₄-alifático, COOH, un residuo C(=O)-O-C₁₋₄-alifático, OCF₃, SH, SCF₃, un residuo S-C₁₋₄-alifático, CF₃, y un residuo C₁₋₄- alifático,

en el que el residuo C₁₋₄-alifático en cada caso puede ser no sustituido o mono- o poli-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, y un residuo O-C₁₋₄- alifático no sustituido,

o representa un residuo C₃₋₆- ciclo alifático no sustituido o un residuo heterociclo alifático no sustituido de 3 a 6 miembros,

con la condición que si R⁷ representa un residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros, el residuo heterociclo alifático de 3 a 6 miembros es unido a través de un átomo de carbono.

12. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO en que el compuesto es seleccionado del grupo que comprende

1 Amida del ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3 carboxílico;

2 Amida de ácido 1-Butilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;

3 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;

- 4 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 5 Amida de ácido 1-Etilo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 5 6 Amida de ácido N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 7 Amida de ácido N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 8 Amida de ácido 1-Etilo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 10 9 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 10 10 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 11 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-propilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 15 12 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(3-metilo-butilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 13 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-1-(4-metilo-pentilo)-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 20 14 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(3-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 15 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 16 Amida de ácido 7-Bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 25 17 Amida de ácido 7-Bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 18 Amida de ácido 7-Bromo-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 30 19 Amida de ácido 7-Bromo-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 20 Amida de ácido 7-Ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 21 Amida de ácido 7-Ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 35 22 Amida de ácido 7-Ciano-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 23 Amida de ácido 7-Ciano-N-[(4-fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-1H-quinolina-3- carboxílico;

- 24 Amida de ácido N-(4,4-Dimetilo-pentilo)-1-(2-metoxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 25 Amida de ácido N-(4,4-Dimetilo-pentilo)-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 5 26 2-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-il]-éster de metilo de ácido acético;
- 27 3-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-éster de metilo de ácido propiónico;
- 28 2-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-yl]-ácido acético;
- 10 29 3-[3-[(3-Fluorofenilo)-metilo-carbamoil]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolin-1-il]-ácido propiónico;
- 30 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[1-(metoximetilo)-propilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 15 31 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-[2-metoxi-1-(metoximetilo)-etilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3 carboxílico;
- 32 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-butilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 33 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-7-(trifluorometilooxi)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 20 34 Amida de ácido 7-Fluoro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico;
- 35 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-1-metilo-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 25 36 Amida de ácido N-[(4-Fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-tioxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 37 Amida de ácido 7-Cloro-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-1,4-dimetilo-2-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico;
- 38 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-hidroxi-etilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 30 39 Amida de ácido 1-(2-Etoxi-etilo)-N-[(3-fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 40 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-isopropilo-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 35 41 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-pentilo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 42 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-metilo-2-oxo-4-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3-carboxílico;

- 43 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-1-(2-metoxi-propilo)-4-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 44 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metilo-2-oxo-1-tetrahidro-pirano-4-il-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;
- 5 45 Amida de ácido N-[(3-Fluorofenilo)-metilo]-4-metoxi-1-metilo-2-oxo-7-(trifluorometilo)-1H-quinolina-3- carboxílico;

respectivamente en la forma de los compuestos libres; el racemato; los enántiomeros, diastereómeros, mezclas de los enántiomeros o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla o de un enántiomer o diastereómero individual; o en la forma de las sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica comprende al menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque se encuentra en la forma de los compuestos libres; el racemato; los enántiomeros, diastereómeros, mezclas de los enántiomeros o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla o de un enántiomer o diastereómero individual; o en la forma de las sales de ácidos o bases fisiológicamente aceptables, y opcionalmente al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable y/o opcionalmente al menos un ingrediente más activo.

14. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque es útil en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺, de preferencia para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo que consiste del dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, patologías cognitivas y discinesias asociadas a distonía.

15. Un método de tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades, las cuales son mediadas, al menos en parte, por canales KCNQ2/3 K⁺, en un mamífero, de preferencia de trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste del dolor, de preferencia dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular, dolor visceral y dolor inflamatorio, epilepsia, incontinencia urinaria, ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas y discinesias asociadas a distonía, la cual comprende

administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 al mamífero.

5

10

Resumen

La invención se refiere a o 2-oxo- y 2-tioxo-dihidroquinolina-3-carboxamidas sustituidas con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y también a estos compuestos para uso en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y otras patologías y/o trastornos.

5