

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 407**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/33** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2008 E 08802179 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2188258**

54 Título: **Compuestos de nicotinamida sustituidos y su utilización en medicamentos**

30 Prioridad:

**17.09.2007 DE 102007044277**

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

**09.04.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MERLA, BEATRIX;  
KÜHNERT, SVEN;  
FRANK, ROBERT;  
KAULARTZ, DAGMAR;  
SCHRÖDER, WOLFGANG;  
BAHRENBERG, GREGOR y  
SCHIENE, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 400 407 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de nicotinamida sustituidos y su utilización en medicamentos

La presente invención se refiere a derivados de nicotinamida sustituidos, a su procedimiento de producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y a su utilización para la producción de medicamentos.

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

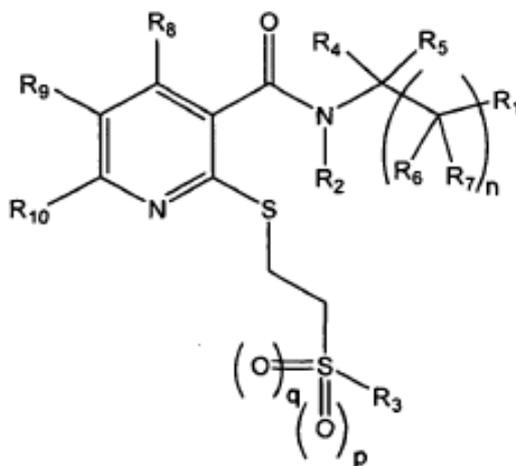
10 Una característica fisiopatológica del dolor crónico consiste en la hiperexcitabilidad de las neuronas. La excitabilidad neuronal depende básicamente de la actividad de los canales de  $K^+$ , ya que éstos determinan de forma decisiva el potencial de membrana en reposo de la célula y, por consiguiente, el umbral de excitabilidad. Los canales de  $K^+$  heterómeros del subtipo molecular KCNQ2/3 ( $Kv7.2/7.3$ ) se expresan en neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y periférico (ganglios de la raíz dorsal) y regulan la excitabilidad de éstas. La activación de los canales de  $K^+$  KCNQ2/3 conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y, con ello, a una disminución de la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal que expresan KCNQ2/3 intervienen en la transmisión de la excitación nociceptiva desde la periferia hasta la médula espinal (Passmore y col., J Neurosci. 2003; 23(18): 7227-36). De igual forma, se ha podido demostrar que la retigabina, un agonista de KCNQ2/3, tiene un efecto analgésico en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3): 109-16; Dost y col., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390). Por consiguiente, el canal de  $K^+$  KCNQ2/3 es un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular de dolor seleccionado de entre dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular (Nielsen y col., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en particular del dolor neuropático e inflamatorio.

25 Además, el canal de  $K^+$  KCNQ2/3 es una diana adecuada para la terapia de muchas otras afecciones, por ejemplo migrañas (US2002/012877), trastornos cognitivos (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), estados de ansiedad (Korsgaard y col., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden y col., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469) e incontinencia urinaria (Streng y col., J Urol 2004; 172: 2054-2058). El documento WO 2005 023802 da a conocer compuestos de nicotinamida que pueden ser utilizados para el tratamiento del dolor.

30 Así, un objeto de la presente invención es proponer nuevos compuestos que sean especialmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales de  $K^+$  KCNQ2/3.

Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos de nicotinamida sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo son adecuados para el tratamiento del dolor y además tienen una excelente afinidad por el canal de  $K^+$  KCNQ2/3, por lo que son adecuados para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales de  $K^+$  KCNQ2/3.

Un objeto de la presente invención son los compuestos de nicotinamida sustituidos de fórmula general I,



donde

40  $n = 0, 1$  o  $2$ ;

p = 0 o 1;

q = 0 o 1;

- R<sup>1</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o heterociclilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 5 R<sup>2</sup> representa H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 10 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>);

con la condición de que,

cuando R<sup>3</sup> representa 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometil-2-piridilo, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H y n es igual a 0, entonces R<sup>1</sup> no es 2-piridilo ni 2-tienilo; y

- 15 cuando R<sup>3</sup> representa fenilo o metilo, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H y n es igual a 0, entonces R<sup>1</sup> no es 2-tienilo;

en forma de racematos, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

En relación con "fenilo", "feniloxi", "bencilo", "benciloxi", "alquilarilo", el concepto incluye en cada caso tanto la estructura no sustituida como la estructura sustituida con F, Cl, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.

- 20 En el sentido de esta invención, la expresión "alquilo(C<sub>1-6</sub>)" comprende grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1 a 6 átomos de C, es decir, alcanilos(C<sub>1-6</sub>), alquenos(C<sub>2-6</sub>) y alquiniilos(C<sub>2-6</sub>). Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquiniilos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo. El metilo, el etilo y el terc-butilo son especialmente ventajosos.

- 30 Para los fines de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>)" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, pudiendo estos hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, y pudiendo estar puenteado o no puenteado. Ventajosamente, el cicloalquilo(C<sub>3-8</sub>) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cicloptenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[3.3.1]heptanilo y adamantilo.

- 35 El concepto "heterociclilo" comprende cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) de tres a ocho miembros de anillo donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O. Resultan ventajosos los grupos heterociclilo del grupo consistente en tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino.

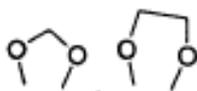
- 40 En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos de hasta 14 miembros de anillo, entre otros fenilos y naftilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos, que en caso dado contienen uno o dos heteroátomos del grupo consistente en O, N y S. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes para arilo ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

- 45 La expresión "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1, y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos. Estos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En caso de sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico de hasta 14 miembros de anillo. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo,
- 50

isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazino u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del grupo heteroarilo. El piridilo, el furilo y el tienilo son especialmente preferentes.

- 5 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, alquilo(C<sub>1-6</sub>), N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), S-bencilo, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo, fenoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o bencilo, entendiéndose por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o en el mismo, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

- 15 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)NHalquilo(C<sub>1-6</sub>); o-piridilo, C(=O)-arilo; C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; (C=O)-pirrolidina; (C=O)-piperazina; NHSO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1-6</sub>), NHCaalquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-fenilo, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



- 20 "alquilo(C<sub>1-6</sub>), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo o furilo; en un mismo átomo o en caso dado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado, pero no con otro anillo arilo o heteroarilo. La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Los sustituyentes preferentes para "arilo" o "heteroarilo" son F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.

- 25 En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son especialmente preferentes.

- 30 En el sentido de esta invención, son preferentes los compuestos de nicotinamida sustituidos de fórmula general I donde

n = 0, 1 o 2;

p = 0 o 1;

- 35 q = 0 o 1;

R<sup>1</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o heterociclilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R<sup>2</sup> representa H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

- 40 R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>);

con la condición de que,

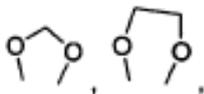
- 45 cuando R<sup>3</sup> representa 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometil-2-piridilo, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan H y n es igual a 0, entonces R<sup>1</sup> no es 2-piridilo ni 2-tienilo; y

cuando R<sup>3</sup> representa fenilo o metilo, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan H y n es igual a 0, entonces R<sup>1</sup> no es 2-tienilo;

y donde

los conceptos “sustituido con alquilo”, “sustituido con heterociclilo” y “sustituido con cicloalquilo” significan la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, alquilo(C<sub>1-6</sub>), N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), S-bencilo, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo, fenoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o bencilo;

- 5 y los conceptos “sustituido con arilo” y “sustituido con heteroarilo” significan la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)NHalquilo(C<sub>1-6</sub>); o-piridilo, C(=O)-arilo; C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; (C=O)-pirrolidina; (C=O)-piperazina; NHSO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1-6</sub>), NHCOalquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-fenilo, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



alquilo(C<sub>1-6</sub>), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo o furilo.

Son preferentes los derivados de nicotinamida de fórmula general I donde p y q significan en cada caso 1 (sulfonas).

- 15 También son preferentes los derivados de nicotinamida de fórmula general I donde p y q significan en cada caso 0 (tioéteres).

Además, son preferentes los derivados de nicotinamida de fórmula general I donde R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan H.

Son preferentes los derivados de nicotinamida de fórmula general I donde

- 20 R<sup>1</sup> representa pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo o alquilo(C<sub>1-6</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R<sup>1</sup> representa terc-butilo, fenilo, piridilo, tienilo, furilo o ciclohexilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

- 25 Son especialmente preferentes los derivados de nicotinamida de fórmula general I donde R<sup>1</sup> representa ciclohexilo; fenilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>; piridilo, tienilo o furilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con CH<sub>3</sub>.

Preferentemente, R<sup>2</sup> representa CH<sub>3</sub> o H, en particular H.

También preferentemente, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H o CH<sub>3</sub>, en particular H.

- 30 Preferentemente, n es igual a 0 o 1, de forma especialmente preferente 0.

También son preferentes los derivados de nicotinamida sustituidos donde R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente R<sup>3</sup> representa fenilo o piridilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, en particular fenilo sustituido de forma simple o múltiple con F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> o Cl.

- 35 Son especialmente preferentes los derivados de nicotinamida donde R<sup>3</sup> representa fenilo no sustituido o sustituido con CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>.

También son especialmente preferentes los compuestos donde se combinan entre sí las definiciones preferentes indicadas para los grupos R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>.

Son totalmente preferentes los derivados de nicotinamida sustituidos de entre el siguiente grupo:

- 40 1. 2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(piridin-2-ilmetil)nicotinamida  
 2. 2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(piridin-4-ilmetil)nicotinamida  
 3. N-(3-fluorofenil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida  
 4. N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida  
 5. N-(4-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida

6. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(2-(trifluorometil)bencil)nicotinamida
7. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida
8. N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
9. N-metil-N-fenetil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 5 10. N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
11. N-(2-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
12. N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
13. N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
14. N-(2-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 10 15. N-(3-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
16. N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
17. N-(4-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
18. N-(2-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
19. N-(3,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 15 20. N-(4-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
21. N-(2-metoxifenetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
22. N-(2,6-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
23. N-(2-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
24. N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 20 25. N-(3-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
26. N-(2,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
29. N-(4-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
30. N-(2,3-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
31. N-(4-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 25 32. N-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
33. N-bencil-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
34. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
35. N-(piridin-4-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
36. N-(tiefen-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
- 30 37. N-(3-fluorofenetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
38. N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
39. N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
40. N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
41. N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
- 35 42. N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
43. N-(2-fluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
44. N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida

45. N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
46. N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
47. N-(4-metoxibencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
48. N-(2-clorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
- 5 49. N-(4-fluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
50. N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
51. N-(3-clorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida
52. 2-(2-tosiletiltio)-N-(3-(trifluorometil)bencil)nicotinamida
54. N-bencil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 10 55. N-bencil-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
56. N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
57. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)nicotinamida
58. N-(2-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
59. 2-(2-(ciclohexiltio)etiltio)-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida
- 15 60. N-(neopentil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
61. N-(5-metilfuran-2-ilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
62. N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
63. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)nicotinamida
64. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(trifluorometiltio)bencil)nicotinamida
- 20 65. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(3-tolilmetil)nicotinamida
66. (R)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
67. N-(1-(3,4-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
68. N-(1-tiofen-2-iletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
69. N-(1-(3,5-dimetilfenil)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 25 70. N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
71. (S)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
72. N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
73. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)feniltio)etiltio)nicotinamida
74. N-(ciclopentilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 30 75. N-(ciclobutilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
76. N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
77. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(piridin-2-iloxi)bencil)nicotinamida
78. N-(2-metilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
79. N-(2-etilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 35 80. N-(ciclopropilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
81. N-(3-(2-metoxietoxi)propil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
82. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etil)nicotinamida

ES 2 400 407 T3

83. N-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
84. N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
85. N-(4-fenoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
86. N-(((1R,2S,5R)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida
- 5 87. N-(tiefen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
88. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(3-(trifluorometil)bencil)nicotinamida
93. N-isobutil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
94. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tetrahidropiranilmetil)nicotinamida
95. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(5-metil-2-tienil)metil]nicotinamida
- 10 96. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(4-metil-2-tienil)metil]nicotinamida
97. N-(1-adamantilmetil)-2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]nicotinamida
98. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(3-morfolinfenil)metil]nicotinamida
99. 2-[2-(4-clorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
100. 2-[2-(4-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 15 101. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
102. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
103. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
104. 2-[2-(m-tolilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
105. 2-[2-(m-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 20 106. 2-[2-(3-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
107. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(3,3-dimetilbutil)nicotinamida
108. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-benzotiofenilmetil)nicotinamida
109. 2-[2-(feniltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
110. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 25 111. 2-(2-ciclohexilsulfoniletiltio)-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
112. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]etiltio]nicotinamida
113. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
114. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
115. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(5-cloro-2-tienil)metil]nicotinamida
- 30 116. 2-[2-(2-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
117. 2-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
118. 2-[2-(3-metoxifenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
119. 2-[2-(4-metoxifenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
120. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(4-tetrahidrotiopiranilmetil)nicotinamida
- 35 121. 2-[2-(4-etilfenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
122. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]etiltio]nicotinamida
123. 2-[2-(o-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida

124. 2-[2-[(3-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 125. 2-[2-[(3,4-difluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 126. 2-[2-[(2,4-difluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 127. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[2-(2-tienil)etil]nicotinamida  
 5 128. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-fenilnicotinamida  
 129. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(3-fenilpropil)nicotinamida  
 130. 2-[2-(3,4-difluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 131. 2-[2-(2,4-difluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 132. 2-[2-[(2-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 10 133. 2-[2-[(4-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 134. 2-[2-[(4-clorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 135. 2-[2-(p-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 136. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-isopentilnicotinamida  
 137. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopropiletíl)nicotinamida  
 15 138. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopentiletíl)nicotinamida  
 139. N-(3,3-dimetilbutil)-2-[2-(3-(trifluorometil)fenil)sulfoniletiltio]nicotinamida  
 140. N-(ciclopentilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil)sulfoniletiltio]nicotinamida  
 141. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-6-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 142. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)nicotinamida  
 20 143. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-6-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 144. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(3-metilciclohexil)metil]nicotinamida  
 145. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(cicloheptilmetil)nicotinamida  
 146. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(2-metilciclohexil)metil]nicotinamida  
 147. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(4-metilciclohexil)metil]nicotinamida  
 25 148. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-5-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 149. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-5-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida  
 150. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-5-(trifluorometil)nicotinamida.

Los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención, y en cada caso también los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

- 30 Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es un medicamento que contiene al menos un compuesto de nicotinamida sustituido de fórmula general I según la invención donde

$n = 0, 1 \text{ o } 2;$

$p = 0 \text{ o } 1;$

$q = 0 \text{ o } 1;$

- 35  $R^1$  representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_3-10$ ) o heterociclilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

$R^2$  representa H; alquilo( $C_{1-6}$ ) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

- 5 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>);  
y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Son preferentes los medicamentos de los grupos arriba mencionados y combinaciones de los mismos.

Son especialmente preferentes los medicamentos de entre el siguiente grupo:

89. 2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida  
10 90. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)etil)nicotinamida  
91. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)etil)nicotinamida  
92. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)etil)nicotinamida.

Estos medicamentos según la invención son adecuados para influir en canales KCNQ2/3 y ejercen un efecto agonista o antagonista, en particular un efecto agonista.

- 15 Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio, migrañas, epilepsia, estados de ansiedad e incontinencia urinaria. De forma especialmente preferente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, de forma especialmente preferente del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.

20

Además, los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de la epilepsia.

25

Otro objeto de la presente invención es la utilización de al menos un compuesto de nicotinamida sustituido según la invención, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

Preferentemente se utiliza al menos un compuesto de nicotinamida sustituido según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; migrañas, epilepsia, estados de ansiedad e incontinencia urinaria.

30

De forma especialmente preferente se utiliza al menos un compuesto de nicotinamida sustituido según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular. También es especialmente preferente la utilización de al menos un compuesto de nicotinamida sustituido según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

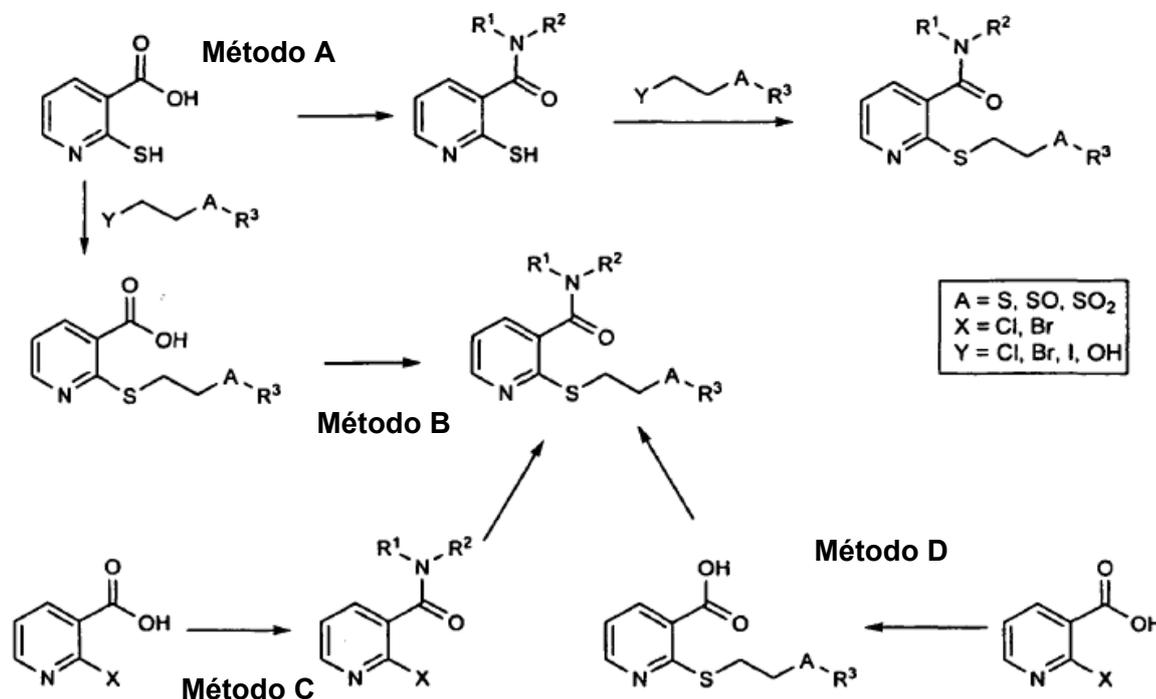
35

La eficacia contra el dolor se puede demostrar por ejemplo en el modelo de Bennett o de Chung abajo descrito. La eficacia contra la epilepsia se puede demostrar por ejemplo en el modelo de ratón DBA/2 (De Sarro y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336).

Las sustancias químicas y los componentes de reacción utilizados en las reacciones descritas a continuación se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

40

## Síntesis general

**Método A (A = S, SO, SO<sub>2</sub>)**

5 La reacción de acilación preliminar de aminas con ácidos carboxílicos, en este caso ácido mercaptónico nicotínico, utilizando bases y en caso dado reactivos de acoplamiento, se puede llevar a cabo en disolventes tales como, por ejemplo, metanol, DMF o DCM. Como bases se pueden utilizar, por ejemplo, metanolato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como reactivos de acoplamiento son adecuados, por ejemplo, EDCI, HOBT, DCC, CDI, HBTU, DMAP o pentafluorofenildifenilfosfinato. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 3 días. No obstante, el ácido mercaptónico nicotínico también se puede transformar primero en el cloruro de ácido. Para ello son adecuados, por ejemplo, reactivos como COCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SOCl<sub>2</sub> o SiCl<sub>4</sub>, en disolventes como piridina, DCM, DMF o tolueno.

15 En caso dado, para la formación subsiguiente del tioéter puede ser necesario producir el tioéter halogenado Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S). Para ello, por ejemplo el tiol correspondiente se puede someter a reacción con haluros de vinilo bajo radiación UV. Además, el tioéter halogenado Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S) también se puede producir por ejemplo mediante la reacción del tiol correspondiente con una mezcla de acetileno y bromo en tetraclorocarbono. Otro método aprovecha la reacción de los 1,2-dihaloalcanos con un tiol en benceno, tolueno o metanol en presencia de bases, por ejemplo de NaOH, KOH o metanolato de sodio, en caso dado bajo adición de hidrazina o cloruro de tricaprilmilamonio.

20 En caso dado, el tioéter halogenado Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S) correspondiente se puede oxigenar para obtener el sulfóxido Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = SO) correspondiente. Esta oxidación se puede llevar a cabo con agentes oxidantes tales como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaIO<sub>4</sub>, NaClO<sub>2</sub>, ácido m-cloroperbenzoico u oxona, en disolventes tales como ácido acético glacial, agua, metanol, etanol, 2-propanol DCM o THF, o mezclas de los mismos.

25 La reacción del tiol halogenado Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S), del sulfóxido Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = SO) o de la sulfona Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = SO<sub>2</sub>) correspondiente con la amida de ácido mercaptónico nicotínico se puede llevar a cabo tanto con yoduros, bromuros o cloruros en presencia de bases, por ejemplo carbonato potásico, KOH, NaOH, trietilamina, diisopropiletilamina, metanolato o etanolato de sodio, como con acetato de sodio en disolventes tales como dietil éter, THF, DMF, acetona, acetonitrilo, DCM, agua, etanol o metanol.

30 El tioéter también se puede obtener por reacción de la mercaptónico nicotínica con un alcohol HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S, SO, SO<sub>2</sub>) correspondiente utilizando reactivos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, anhídrido acético o tetracloruro de circonio. No obstante, además de estos reactivos ácidos también se pueden utilizar bases, por ejemplo hidruro de sodio. Otros reactivos de acoplamiento adecuados son yoduro de (N-metil-N-fenilamino)trifenilfosfonio, metansulfonato de fenilo, triamida de ácido hexametilfosfórico o bromuro de 1-pentil-3-metilimidazolio. Los reactivos mencionados se pueden utilizar tanto de forma individual como en combinaciones. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, agua, dietil éter, ácido acético o DMF.

35 El alcohol HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = SO) correspondiente se obtiene por oxidación del tioéter HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S) correspondiente con agentes oxidantes, por ejemplo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaIO<sub>4</sub>, NaClO<sub>2</sub>, ácido m-cloroperbenzoico u

oxona, en disolventes tales como ácido acético glacial, agua, metanol, etanol, 2-propanol, DCM o THF, o mezclas de los mismos.

#### Método B (A = S, SO, SO<sub>2</sub>)

5 El tioéter de ácido mercaptonicotínico se puede producir mediante reacción de ácido mercaptonicotínico con un alcohol HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> (con A = S, SO, SO<sub>2</sub>) correspondiente utilizando reactivos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, anhídrido acético o tetracloruro de circonio. No obstante, además de estos reactivos ácidos, también se pueden utilizar bases, por ejemplo hidruro de sodio. Otros reactivos de acoplamiento adecuados son yoduro de (N-metil-N-fenilamino)trifenilfosfonio, metanosulfonato de fenilo, triamida de ácido hexametilfosfórico o bromuro de 1-pentil-3-metilimidazolio. Los reactivos mencionados se pueden utilizar tanto de forma individual como en combinaciones. Como  
10 disolventes son adecuados, por ejemplo, agua, dietil éter, ácido acético o DMF.

La reacción del compuesto HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> halogenado (con A = S, SO, SO<sub>2</sub>, Y = Cl, Br, I) correspondiente con ácido mercaptonicotínico se puede llevar a cabo tanto con yoduros, bromuros o cloruros en presencia de bases, por ejemplo de carbonato de potasio, KOH, NaOH, trietilamina, diisopropiletilamina, metanolato o etanolato de sodio, como con acetato de sodio en disolventes tales como dietil éter, THF, DMF, acetona, acetonitrilo, DCM, agua, etanol o metanol.

15 La acilación final utilizando bases y en caso dado reactivos de acoplamiento se puede llevar a cabo en disolventes tales como metanol, DMF o DCM. Como bases se pueden utilizar, por ejemplo, metanolato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como reactivos de acoplamiento son adecuados, por ejemplo, EDCl, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP o pentafluoro-fenildifenilfosfinato. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 3 días.

20 No obstante, el ácido carboxílico también se puede transformar primero en el cloruro de ácido. Para ello son adecuados, por ejemplo, reactivos como COCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SOCl<sub>2</sub> o SiCl<sub>4</sub> en disolventes tales como piridina, DCM, DMF o tolueno.

#### Método C (A = S, SO<sub>2</sub>)

25 La reacción de acilación preliminar de aminas con ácidos carboxílicos, en este caso ácido nicotínico halogenado, utilizando bases y en caso dado reactivos de acoplamiento, se puede llevar a cabo en disolventes tales como metanol, DMF o DCM. Como bases se pueden utilizar, por ejemplo, metanolato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como reactivos de acoplamiento son adecuados, por ejemplo, EDCl, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP o pentafluorofenildifenilfosfinato. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 3 días.

30 No obstante, el ácido carboxílico también se puede transformar primero en el cloruro de ácido. Para ello son adecuados, por ejemplo, reactivos como COCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SOCl<sub>2</sub> o SiCl<sub>4</sub> en disolventes tales como piridina, DCM, DMF o tolueno.

Para la reacción de sustitución subsiguiente con los tioles HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> o tiolatos -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> correspondientes son adecuados tanto derivados de cloro como derivados de bromo (X = Cl, Br) de ácido nicotínico.

La sustitución se puede llevar a cabo en disolventes tales como metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, benceno, tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos.

35 Como bases para producir el tiolato son adecuadas, por ejemplo, KOH, NaOH, carbonato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butilato de potasio, trietilamina, hidruro de sodio, pero también sodio por ejemplo. Como aditivos se pueden utilizar compuestos tales como yoduro de sodio, bromuro, cloruro o bisulfato de tetrabutilamonio, o HMPT.

#### Método D (A = S, SO<sub>2</sub>)

40 Para la reacción de sustitución con tioles HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> o tiolatos -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup> son adecuados tanto los derivados de cloro como los derivados de bromo de ácido nicotínico (X = Cl, Br).

La sustitución se puede llevar a cabo en disolventes tales como metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, benceno, tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, DMF, DMSO o mezclas de los mismos.

45 Como bases para producir los tiolatos son adecuadas, por ejemplo, KOH, NaOH, carbonato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butilato de potasio, trietilamina, hidruro de sodio, pero también sodio por ejemplo. Como aditivos se pueden utilizar compuestos tales como yoduro de sodio, bromuro, cloruro o bisulfato de tetrabutilamonio, o HMPT.

50 La reacción de acilación subsiguiente de las aminas con ácidos carboxílicos, utilizando bases y en caso dado reactivos de acoplamiento, se puede llevar a cabo en disolventes tales como metanol, DMF o DCM. Como bases se pueden utilizar, por ejemplo, metanolato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Como reactivos de acoplamiento son adecuados, por ejemplo, EDCl, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP o pentafluorofenildifenilfosfinato. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 3 días.

No obstante, el ácido carboxílico también se puede transformar primero en el cloruro de ácido. Para ello son adecuados, por ejemplo, reactivos como  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{SiCl}_4$  en disolventes tales como piridina, DCM, DMF o tolueno.

5 Además, las reacciones arriba descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo, en lo que respecta a la presión, la temperatura, la atmósfera de gas protector o el orden de adición de los componentes. En caso dado, los especialistas pueden determinar la gestión óptima del procedimiento bajo las condiciones correspondientes mediante sencillos ensayos preliminares.

10 Todos los pasos de procedimiento arriba descritos, al igual que la purificación y/o el aislamiento de los productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

Los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención se pueden aislar en forma de sus bases libres o sus ácidos libres, y en cada caso también en forma de sales correspondientes, en particular sales fisiológicamente compatibles.

15 La bases libres de los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención correspondientes se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo por reacción con un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, maleico, málico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico.

20 Las bases libres de los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención correspondientes también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con los ácidos libres o con una sal de un sustitutivo del azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfamo.

25 Correspondientemente, los ácidos libres de los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio  $[\text{NH}_x\text{R}_4-x]^+$ , siendo  $x = 0, 1, 2, 3$  o  $4$  y donde R es un grupo alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) lineal o ramificado.

Los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención, al igual que los ácidos, bases o sales correspondientes de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de solvatos, preferentemente en forma de hidratos, mediante los métodos usuales conocidos por los especialistas.

30 Cuando, después de su preparación, los compuestos de nicotinamida sustituidos según la invención se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan procedimientos de separación cromatográficos, en particular de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí  
35 principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase estacionaria quiral o por cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

40 El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, esprays, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido. Además de al menos un compuesto de nicotinamida sustituido según la invención, el medicamento según la invención contiene normalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente  
45 compatibles, que preferentemente se seleccionan de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

50 La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y esprays.

55 Los compuestos de nicotinamida sustituidos utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea.

Los preparados a administrar por vía oral o percutánea también pueden liberar el compuesto de nicotinamida sustituido correspondiente según la invención de forma retardada.

5 La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A. R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

10 La cantidad de compuesto de nicotinamida sustituido correspondiente según la invención a administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de estos compuestos según la invención.

La invención se explica a continuación con ayuda de algunos ejemplos. Éstos sirven para ilustrar la invención y no han de ser interpretados como limitativos.

### Síntesis de los compuestos ejemplo

#### 15 Descripción de la síntesis de las fases previas

##### *Síntesis de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida (fase previa V1)*

20 Una suspensión de 8,0 g (51,5 mmol) de ácido 2-mercaptanicotínico, 5,8 g (51,5 mmol) de 2-(aminometil)tiofeno y 3,5 g (25,8 mmol) de tricloruro de fósforo en clorobenceno (260 ml) se calentó durante 3 horas bajo reflujo (145°C). Una vez que la solución de reacción se enfrió a 60°C, se aspiró a esta temperatura. El sólido obtenido se recogió con una mezcla DCM/MeOH (3:1, en volumen, 300 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Con cristalización del residuo a partir de acetato de etilo se obtuvieron 3,1 g (12,4 mmol, 24%) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida.

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,73 (d, J = 5,52 Hz, 2 H), 6,97 (dd, J = 5,02, 3,51 Hz, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 2 H), 7,41 (dd, J = 5,27, 1,25 Hz, 1 H), 7,98 (td, J = 6,27, 2,01 Hz, 1 H), 8,54 (dd, J = 7,53, 2,01 Hz, 1 H), 11,28 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 14,06 (ancho, s, 1 H).

#### Fases previas V2 y V3:

##### *Síntesis de (2-bromoetil)(ciclohexil)sulfano (fase previa V2)*

30 A una solución de 3,7 ml (30,0 mmol) de ciclohexanotiol en DMF (46 ml) se añadieron 19,4 ml (225,0 mmol) de 1,2-dibromoetano y 4,1 g (30,0 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de 2 horas de agitación a TA, la mezcla se diluyó con dietil éter (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Los 6,1 g del producto crudo (2-bromoetil)(ciclohexil)sulfano se utilizaron en la reacción posterior sin purificación adicional.

##### *Síntesis de (2-bromoetil)(3-(trifluorometil)fenil)sulfano (fase previa V3)*

35 Conforme al procedimiento descrito para la fase previa V2, 10,5 g (58,9 mmol) de 3-trifluorometiltiofenol se transformaron en 19,3 g del producto crudo (2-bromoetil)(3-(trifluorometil)fenil)sulfano, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional.

##### *Síntesis de 2-cloro-6-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida (fase previa V4)*

40 Una solución de 1,0 g (5,8 mmol) de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico en DMF (20 ml) se mezcló, a 0°C, con 2,67 g (7,0 mmol) de HATU y 4,0 ml (23,2 mmol) de DIPEA y se agitó durante 20 minutos a 0°C. A esta temperatura se añadieron 656 mg (5,8 mmol) de tiofen-2-ilmetilamina. A continuación, la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. Después se diluyó con EE y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano/EE 4:1) del residuo, se obtuvieron 966 mg (3,6 mmol, 63%) de 2-cloro-6-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida.

##### *Síntesis de (2-cloroetil)(3,4-difluorofenil)sulfano (fase previa V9)*

45 Una solución de 2,0 g (3,7 mmol) de 3,4-difluorotiofenol en DMF (20 ml) se mezcló con 5,7 ml (68,4 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano y 1,9 g (13,7 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A continuación se agitó durante 5 horas a 60°C y 16 horas a TA. Después se diluyó con EE (50 ml) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 2,7 g (12,9 mmol, 95%) de (2-cloroetil)(3,4-difluorofenil)sulfano, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

50 *Síntesis de 4-(2-cloroetilsulfonil)-1,2-difluorobenceno (fase previa V10)*

5 A una solución de 1,04 g (5,0 mmol) de (2-cloroetil)-(3,4-difluorofenil)sulfano en DCM (10 ml) se añadió, gota a gota a 5-10°C, una solución de 3,06 g (12,5 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en DCM (10 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 150 minutos a 10°C. Después se lavó, dos veces en cada caso, con una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub> y con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 1,2 g (4,94 mmol, 99%) de 4-(2-cloroetilsulfonil)-1,2-difluorobenceno, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

*Síntesis de (2-cloroetilsulfonil)benceno (fase previa V11)*

10 A una solución de 1,30 g (7,5 mmol) de (2-cloroetilsulfonil)benceno en DCM (18 ml) se añadió, gota a gota a 5-10°C, una solución de 1,67 g (7,5 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en DCM (10 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 120 minutos a 10°C. Después se lavó dos veces con una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub> y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 1,34 g (7,1 mmol, 95%) de (2-cloroetilsulfonil)benceno, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

*Síntesis de 1-(2-cloroetilsulfonil)-4-etilbenceno (fase previa V12)*

15 A una solución de 1,0 g (4,67 mmol) de 2-(4-etilfenilsulfonil)etanol y 56 µl (0,70 mmol) de piridina en tolueno (20 ml) se añadió, gota a gota, una solución de 1,0 ml (14,0 mmol) de cloruro de tionilo en tolueno (15 ml) bajo enfriamiento con hielo. A continuación se calentó durante 3 horas bajo reflujo y después se enfrió bruscamente con hielo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío. Como producto crudo se obtuvieron 1,19 g de 1-(2-cloroetilsulfonil)-4-etilbenceno ligeramente contaminado, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

20 También se prepararon otras fases previas de forma análoga a los procedimientos descritos. La Tabla T1 muestra qué fases previas se prepararon de forma análoga a qué procedimiento. Para los especialistas será evidente qué sustancias de partida se utilizaron en cada caso.

**Tabla T1**

Fase previa	Nombre	Síntesis análoga a fase previa
V5	2,6-difluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida	V4
V6	2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-6-(trifluorometil)nicotinamida	V4
V7	2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	V4
V8	2-cloro-5-fluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida	V4
V13	(2-cloroetil)(4-fluorofenil)sulfano	V9
V14	(2-cloroetil)(2-trifluorometil-fenil)sulfano	V9
V15	(2-cloroetil)(3-trifluorometilfenil)sulfano	V9
V16	(2-cloroetil)(4-trifluorometilfenil)sulfano	V9
V17	(2-cloroetil)(3-trifluorometoxifenil)sulfano	V9
V18	(2-cloroetil)(4-trifluorometoxifenil)sulfano	V9
V19	(2-cloroetil)(2-metilfenil)sulfano	V9
V20	(2-cloroetil)(3-metilfenil)sulfano	V9
V21	(2-cloroetil)(2,4-difluorofenil)sulfano	V9
V22	1-(2-cloroetilsulfonil)-3-(trifluorometoxi)benceno	V11
V23	1-(2-cloroetilsulfonil)-2-fluorobenceno	V12
V24	1-(2-cloroetilsulfonil)-2-trifluorometilbenceno	V10
V25	1-(2-cloroetilsulfonil)-4-trifluorometilbenceno	V10
V26	1-(2-cloroetilsulfonil)-3-trifluorometoxibenceno	V10

Fase previa	Nombre	Síntesis análoga a fase previa
V27	1-(2-cloroetilsulfonil)-4-trifluorometoxibenceno	V10
V28	1-(2-cloroetilsulfonil)-3-metilbenceno	V10
V29	1-(2-cloroetilsulfonil)-3-metoxibenceno	V12
V30	1-(2-cloroetilsulfonil)-4-metoxibenceno	V12
V31	1-(2-cloroetilsulfonil)-2,4-difluorobenceno	V10
V32	1-(2-cloroetilsulfonil)-3,5-ditri fluorometilbenceno	V12

### Aminas utilizadas (Tabla T2)

Para la síntesis de los ejemplos se utilizaron las siguientes aminas:

**Tabla T2**

A01	fenilmetanoamina
A02	n-metil-1-fenilmetanoamina
A03	piridin-2-ilmetanoamina
A04	piridin-4-ilmetanoamina
A05	tiofen-2-ilmetanoamina
A06	2-(3-fluorofenil)etanoamina
A07	N-metil-1-m-tolilmetanoamina
A08	furan-2-ilmetanoamina
A09	p-tolilmetanoamina
A10	(2-(trifluorometil)fenil)metanoamina
A11	piridin-3-ilmetanoamina
A12	(3,5-difluorofenil)metanoamina
A13	N-metil-2-feniletanoamina
A14	1-(3-metoxifenil)-N-metilmetanoamina
A15	(2-fluorofenil)metanoamina
A16	m-tolilmetanoamina
A17	(3,4-difluorofenil)metanoamina
A18	1-(3-bromofenil)-N-metilmetanoamina
A19	(2-metoxifenil)metanoamina
A20	(3-fluorofenil)metanoamina
A21	1-(furan-2-il)-N-metilmetanoamina
A22	(4-metoxifenil)metanoamina
A23	(2-clorofenil)metanoamina

## ES 2 400 407 T3

<b>A24</b>	(3,4-diclorofenil)metanoamina
<b>A25</b>	(4-fluorofenil)metanoamina
<b>A26</b>	2-(2-metoxifenil)etanoamina
<b>A27</b>	(2,6-difluorofenil)metanoamina
<b>A28</b>	o-tolilmetanoamina
<b>A29</b>	(3,5-dimetoxifenil)metanoamina
<b>A30</b>	(3-clorofenil)metanoamina
<b>A31</b>	(2,4-diclorofenil)metanoamina
<b>A32</b>	(3-(trifluorometil)fenil)metanoamina
<b>A43</b>	(5-metilfuran-2-il)metanoamina
<b>A44</b>	(4-clorofenil)metanoamina
<b>A45</b>	(2,3-diclorofenil)metanoamina
<b>A55</b>	1-(4-bromofenil)-N-metilmetanoamina
<b>A64</b>	1-(1,3-dioxolan-2-il)-N-metilmetanoamina
<b>A66</b>	ciclopentilmetanoamina
<b>A67</b>	ciclobutilmetanoamina
<b>A68</b>	(1,4-dioxan-2-il)metanoamina
<b>A69</b>	(4-(piridin-2-iloxi)fenil)metanoamina
<b>A70</b>	2-metilbutano-1-amina
<b>A71</b>	2-etilbutano-1-amina
<b>A72</b>	2-metilpropano-1-amina
<b>A73</b>	ciclopropilmetanoamina
<b>A74</b>	3-(2-metoxietoxi)propano-1-amina
<b>A75</b>	1-(3,4-dimetilfenil)etanoamina
<b>A76</b>	ciclohexilmetanoamina
<b>A77</b>	metanoamina
<b>A78</b>	1-(3-(trifluorometil)fenil)etanoamina
<b>A79</b>	2-ciclohexiletanoamina
<b>A80</b>	2,2-dimetilpropano-1-amina
<b>A81</b>	(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanoamina
<b>A82</b>	(4-(trifluorometiltio)fenil)metanoamina
<b>A83</b>	(S)-1-ciclohexiletanoamina
<b>A84</b>	1-(3,5-dimetilfenil)etanoamina
<b>A85</b>	1-(tiofen-2-il)etanoamina
<b>A86</b>	(3,5-dimetilfenil)metanoamina

<b>A87</b>	(R)-1-ciclohexiletanoamina
<b>A88</b>	3-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanoamina
<b>A89</b>	(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanoamina
<b>A90</b>	(4-fenoxifenil)metanoamina
<b>A91</b>	6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metanoamina
<b>A92</b>	1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanoamina
<b>A93</b>	(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanoamina
<b>A94</b>	(5-metiltiofen-2-il)metanoamina
<b>A95</b>	(4-metiltiofen-2-il)metanoamina
<b>A96</b>	1-adamantilmetanoamina
<b>A97</b>	(3-morfolinifenil)metanoamina
<b>A98</b>	3,3-dimetilbutan-1-amina
<b>A99</b>	benzo[b]tiofen-2-ilmetanoamina
<b>A100</b>	(5-clorotiofen-2-il)metanoamina
<b>A101</b>	(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanoamina
<b>A102</b>	2-(tiofen-2-il)etanoamina
<b>A103</b>	2-feniletanoamina
<b>A104</b>	3-fenilpropano-1-amina
<b>A105</b>	3-metilbutano-1-amina
<b>A106</b>	2-ciclopropiletanoamina
<b>A107</b>	2-ciclopentiletanoamina
<b>A108</b>	cicloheptilmetanoamina
<b>A109</b>	(2-metilciclohexil)metanoamina
<b>A110</b>	(4-metilciclohexil)metanoamina

Las aminas mencionadas se pueden adquirir comercialmente en proveedores como ABCR, ACBBlocks, Acros, Aldrich, Array Biopharma, BASF, Fulcrum Scientific, Indofine, Interchim, Lancaster, Matrix, Maybridge, Rare Chemicals o Synchem, o fueron sintetizadas, como en el caso de **A75**, **A82**, **A84** y **A92**.

#### 5 Síntesis de 1-(3,4-dimetilfenil)etilamina (A75)

Una solución de 4,46 g (30,0 mmol) de 3,4-dimetilacetofenona en solución etanólica 2M de amoníaco (75 ml) se mezcló con 16,4 ml (150 mmol) de ortotitanato de tetrapropilo y se agitó durante 6 h a TA. A continuación se añadieron 1,7 g (45,0 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la solución de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de amoníaco (75 ml). El precipitado formado se aspiró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado acuoso se concentró en vacío y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se extrajeron tres veces con ácido clorhídrico 2M. Las fases acuosas reunidas se ajustaron a pH 11 con una disolución acuosa 2M de NaOH y a continuación se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío. Mediante SC (acetato de etilo/MeOH 9:1) se obtuvieron 799 mg (5,4 mmol, 18%) de 1-(3,4-dimetilfenil)etilamina.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,89 (q, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H)

Síntesis de (4-(trifluorometiltio)fenil)metilamina (A82)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la fase previa **A75**, 5,0 g (24,2 mmol) de 4-(trifluorometil)benzaldehído se transformaron en 64 mg (0,31 mmol, 1%) de 4-(trifluorometil)fenil)metilamina.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,77 (s, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H)

*Síntesis de 1-(3,5-dimetilfenil)etilamina (A84)*

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito para la fase previa **A75**, 2,17 g (14,6 mmol) de 3,5-dimetilacetofenona se transformaron en 1,08 g (7,2 mmol, 50%) de 1-(3,5-dimetilfenil)etilamina.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 3,88 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 6,77 - 6,83 (m, 1 H), 6,91 - 7,00 (m, 2 H)

*Síntesis de 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanoamina (A92)*

- 10 De acuerdo con el procedimiento descrito para la fase previa **A75**, 4,4 g (20,0 mmol) de 4'-(trifluorometil)acetofenona se transformaron en 1,78 g (8,0 mmol, 40%) de 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanoamina.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 4,03 (q, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 7,64 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H)

#### Ácidos utilizados

- 15 El ácido 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotínico **S1** se puede obtener comercialmente de los proveedores Alfa Aesar y ABCR.

*Síntesis de ácido 2-(2-tosiletil)nicotínico (ácido S2)*

- 20 Una solución de 7,3 g (47 mmol) de ácido 2-mercaptotnicotínico y 9,6 g (48 mmol) de 2-(*p*-toluensulfonyl)etanol se disolvió en DMF (80 ml). A continuación se añadieron cuidadosamente, gota a gota, 0,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y la mezcla se agitó bajo reflujo durante una noche. La carga de reacción se concentró en un Genevac (EZ2). El residuo se disolvió en acetonitrilo y se separó el sólido. La lejía madre se concentró y se mezcló con MeOH. El sólido precipitado se filtró y secó. Se obtuvieron 2,35 g (7 mmol, 14,8%) de ácido 2-(2-tosiletil)nicotínico en forma de sólido.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 3,31 - 3,44 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 7,09 (dd, *J* = 7,78, 4,77 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 8,27 (dd, *J* = 7,78, 1,76 Hz, 1 H), 8,40 (dd, *J* = 4,52, 2,01 Hz, 1 H)

- 25 *Síntesis de ácido 2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)etil)nicotínico (ácido S3)*

- 30 Una suspensión de 349 mg (2,25 mmol) de ácido 2-mercaptotnicotínico en DMF (5 ml) se mezcló con 683 mg (4,95 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadieron 614 mg (2,25 mmol) de 2-cloroetil-(3-(trifluorometil)fenil)sulfona y la mezcla se agitó durante otras 72 horas a TA. La solución de reacción se concentró en vacío y el residuo obtenido se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Después se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2M y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío. Como residuo se obtuvieron 778 mg (1,99 mmol, 88%) de ácido 2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)etil)nicotínico.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,72 - 3,86 (m, 2 H), 7,23 (dd, *J* = 7,78, 4,77 Hz, 1 H), 7,96 (t, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 8,15 - 8,22 (m, 2 H), 8,23 - 8,32 (m, 2 H), 8,34 (dd, *J* = 4,77, 1,76 Hz, 1 H).

- 35 *Síntesis de ácido 5-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotínico (ácido S4)*

a) Síntesis de 2-mercapto-5-metilnicotinnitrilo

- 40 Una solución de 1,7 g (20 mmol) de 2-cianotioacetamida y 2,3 g (20,0 mmol) de 3-etoximetacroleína en EtOH (50 ml) se mezcló con una cantidad catalítica (16 μl) de 2-(dimetilamino)etanol y se calentó durante 24 horas bajo reflujo. A continuación se concentró en vacío. El precipitado formado se filtró y se lavó con etanol frío. De este modo se obtuvieron 1,45 g (9,6 mmol, 48%) de 2-mercapto-5-metilnicotinnitrilo, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

b) Síntesis de 5-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinnitrilo

- 45 A una solución de 1,40 g (9,3 mmol) de 2-mercapto-5-metilnicotinnitrilo en acetona (30 ml) se añadieron 1,9 g (14,0 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 1,9 g (9,3 mmol) de (2-cloroetilsulfonyl)benzeno y a continuación la mezcla se agitó durante 16 horas a 60°C. Después se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió con agua y se extrajo con EE (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano/EE 4:1) del residuo se obtuvieron 1,41 g (4,4 mmol, 47%) de 5-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinnitrilo.

c) Síntesis de ácido 5-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotínico

Una solución de 1,40 g (4,4 mmol) de 5-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinnitrilo en ácido sulfúrico acuoso al 50% (10 ml) se calentó durante 4 días bajo reflujo. A continuación se vertió sobre agua helada y el precipitado formado se filtró. Después se lavó con agua fría. Como residuo se obtuvieron 1,2 g (3,5 mmol, 81%) de ácido 5-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotínico, que se siguió sometiendo a reacción sin purificación adicional.

## 5 Descripción de la síntesis de los ejemplos

### Ejemplos 1 - 52:

10 En primer lugar, en un recipiente de reacción (Heidolph) se introdujeron a temperatura ambiente 100  $\mu$ mol de la solución de ácido correspondiente (0,05M en DCM, 2 ml), éstos se mezclaron con 105  $\mu$ mol de una solución de CDI (0,105M en DCM, 1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se combinó a temperatura ambiente con 100  $\mu$ mol de la amina correspondiente (0,1M en DCM, 1 ml) y se agitó durante otras 12 horas a TA. Una vez finalizada la reacción, se mezcló con agua, se agitó durante 15 minutos y a continuación se separó la fase orgánica. El disolvente se extrajo en Genevac y los productos se separaron mediante HPLC.

Mediante este método se sintetizaron los siguientes compuestos (**Tabla T3**):

**Tabla T3**

Ejp.	Nombre	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(piridin-2-ilmetil)nicotinamida	414,09
2	2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(piridin-4-ilmetil)nicotinamida	414,09
3	N-(3-fluorofenil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	445,10
4	N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	441,12
5	N-(4-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	427,11
6	2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(2-(trifluorometil)bencil)-nicotinamida	414,09
7	2-(2-(fenilsulfonil)etil)N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida	414,09
8	N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	449,07
9	N-metil-N-fenil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	441,12
10	N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	457,12
11	N-(2-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	431,08
12	N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	449,07
13	N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	505,02
14	N-(2-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	443,10
15	N-(3-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	431,08
16	N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	417,09
17	N-(4-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	443,10
18	N-(2-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	447,05
19	N-(3,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	481,01
20	N-(4-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	431,08
21	N-(2-metoxifenil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	457,12
22	N-(2,6-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	449,07
23	N-(2-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	427,11
24	N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	473,11

Ejp.	Nombre	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
25	N-(3-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	447,05
26	N-(2,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	481,01
29	N-(4-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	447,05
30	N-(2,3-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	481,01
31	N-(4-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	505,02
32	N-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida	423,10
33	N-bencil-N-metil-2-(2-tosiletil)nicotinamida	441,12
34	N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	428,10
35	N-(piridin-4-ilmetil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	428,10
36	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	433,06
37	N-(3-fluorofenil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	459,11
38	N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	455,14
39	N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	417,09
40	N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	428,10
41	N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	463,09
42	N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-tosiletil)nicotinamida	471,13
43	N-(2-fluorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	445,10
44	N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	441,12
45	N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	463,09
46	N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-tosiletil)nicotinamida	519,03
47	N-(4-metoxibencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	457,12
48	N-(2-clorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	461,07
49	N-(4-fluorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	445,10
50	N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	487,13
51	N-(3-clorobencil)-2-(2-tosiletil)nicotinamida	461,07
52	2-(2-tosiletil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)nicotinamida	495,09

**Ejemplo 54: Síntesis de N-bencil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida**

Una solución de 250 mg (0,77 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotínico en DCM (6 ml) se mezcló con 132 mg (0,81 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadió una solución de 82 mg (0,77 mmol) de bencilamina en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la mezcla de reacción se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y otras tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 266 mg (0,64 mmol, 83%) de N-bencil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)nicotinamida.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,16 - 3,26 (m, 2 H), 3,56 - 3,68 (m, 2 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 7,19 (dd, *J* = 7,55, 5,29 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 4 H), 7,70 (t, *J* = 7,55 Hz, 2 H), 7,79 (t, *J* = 7,18 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,55 Hz, 2 H), 8,31 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H), 9,02 (t, *J* = 5,67 Hz, 1 H)

**Ejemplo 55: Síntesis de N-bencil-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)-nicotinamida**

Una solución de 250 mg (0,77 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotínico en DCM (6 ml) se mezcló con 132 mg (0,81 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadió una solución de 93 mg (0,77 mmol) de N-bencil-N-metilamina en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la mezcla de reacción se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y otras tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Mediante una SC con el residuo (DCM → DCM/MeOH 99,5:0,5) se obtuvieron 152 mg (0,36 mmol, 46%) de N-bencil-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotinamida.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,30 (s, 3 H), 3,31 - 3,37 (m, 2 H), 3,58 - 3,71 (m, 2 H), 4,28 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 2 H), 7,79 (t, *J* = 6,42 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,55 Hz, 2 H), 8,25 - 8,35 (m, 1 H)

**Ejemplo 56: Síntesis de N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etil)io)-nicotinamida**

Una solución de 500 mg (1,55 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotínico en DCM (12 ml) se mezcló con 264 mg (1,62 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadió una solución de 200 μl (1,55 mmol) de ciclohexanometilamina en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la mezcla de reacción se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y otras tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 624 mg (1,49 mmol, 96%) de N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotinamida.

MS: m/z 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57: Síntesis de 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-etil)nicotinamida**

Una solución de 500 mg (1,55 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotínico en DCM (12 ml) se mezcló con 264 mg (1,62 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadió una solución de 292 mg (1,55 mmol) de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etilamina en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la mezcla de reacción se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y otras tres veces con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Mediante una SC con el residuo (acetato de etilo/hexano 1:1) se obtuvieron 462 mg (0,93 mmol, 60%) de 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)nicotinamida.

MS: m/z 495,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58: Síntesis de N-(2-(ciclohexilet)il)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)-nicotinamida**

Una solución de 300 mg (0,93 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotínico en DCM (8 ml) se mezcló con 158 mg (0,93 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadió una solución de 151 mg (0,93 mmol) de 2-ciclohexiletilamina y 157 μl (0,93 mmol) de diisopropiletilamina en DCM (8 ml) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después, la mezcla de reacción se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y otras tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 390 mg (0,90 mmol, 97%) de N-(2-(ciclohexilet)il)-2-(2-(fenilsulfonil)etil)io)nicotinamida.

MS: m/z 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59: Síntesis de 2-(2-(ciclohexiltio)etil)io)-N-(tiofen-2-ilmetil)-nicotinamida**

Una solución de 500 mg (2,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida (**V1**) en DMF (5 ml) se mezcló con 607 mg (4,4 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadieron 446 mg de (2-bromoetil)(ciclohexil)sulfano (producto crudo **V2**) y la mezcla se agitó durante otras 18 horas a TA. Después se diluyó con acetato de etilo y se mezcló con agua. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en vacío. Mediante una SC (acetato de etilo/n-hexano 1:1) con el residuo se obtuvieron 268 mg (0,68 mmol, 34%) de 2-(2-(ciclohexiltio)etil)io)-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 393,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplos 100: Síntesis de 2-[2-(4-fluorofenil)sulfonil)etil]io)-N-(2-tienil)-metil)nicotinamida**

Una solución de 500 mg (2,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (5 ml) se mezcló con 303 mg (2,2 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadieron 445 mg (2,0 mmol) de 1-(2-cloroetil)sulfonil)-4-fluorobenceno y la mezcla se agitó durante otros 2 días a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con EE y se mezcló con una disolución acuosa 1M de NaHCO<sub>3</sub>. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron con gel de sílice y se

concentraron en vacío. Después de una SC (DCM/EE 4:1) del residuo se obtuvieron 365 mg (0,84 mmol, 48%) de 2-[2-(4-fluorofenil)sulfoniletilitio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 437,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 106: Síntesis de 2-[2-(3-fluorofenil)sulfoniletilitio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida**

- 5 Una solución de 408 mg (2,0 mmol) de 2-(3-fluorofenilsulfonil)etanol en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C, se mezcló con 304 µl (2,2 mmol) de NEt<sub>3</sub> y 154 µl (2,0 mmol) de cloruro metanosulfónico y se agitó durante 16 horas a TA. Una solución de 500 mg (2,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (6 ml) se mezcló en otro recipiente con 275 mg (2,0 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó durante 30 minutos a TA. La solución de reacción en DCM se añadió a esta solución y la combinación se agitó durante otras 72 horas a TA. A continuación se diluyó con EE y se lavó con una disolución acuosa 1N de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (DCM/EE 4:1) del residuo se obtuvieron 194 mg (0,44 mmol, 22%) de 2-[2-(3-fluorofenil)sulfoniletilitio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 437,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 112: Síntesis de N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]-tio]etilitio]nicotinamida**

- 15 Una solución de 375 mg (1,5 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (6 ml) se mezcló con 227 mg (1,65 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó durante 60 minutos a TA. A continuación se añadieron 361 mg (1,5 mmol) de (2-cloroetil)(3-(trifluorometil)fenil)sulfano y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después se diluyó con EE y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano/EE 1:1) del residuo, seguida de otra SC (DCM/EE 19:1) del residuo obtenido se obtuvieron 274 mg (0,60 mmol, 40%) de N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]etilitio]nicotinamida.

MS m/z 455,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 141: Síntesis de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-6-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida**

- 25 Una solución de 607 mg (3,0 mmol) de 2-(fenilsulfonil)etanol en DMF (10 ml) se mezcló a 0°C con 336 mg (3,0 mmol) de terc-butilato de potasio. Después de 10 minutos de agitación a 0°C, se añadieron 534 mg (2,0 mmol) de 2-cloro-6-metil-N-tiofen-2-il-metil)nicotinamida y a continuación la mezcla se calentó durante 16 horas a 50°C. Luego se diluyó con EE y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano/EE 7:3) del residuo se obtuvieron 556 mg (1,28 mmol, 64%) de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-6-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 433,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 143: Síntesis de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-6-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida**

- 35 Una solución de 465 mg (2,3 mmol) de 2-(fenilsulfonil)etanol en DMF (7 ml) se mezcló a 0°C con 285 mg (2,3 mmol) de terc-butilato de potasio. Después de 10 minutos de agitación a 0°C, se añadieron 381 mg (1,5 mmol) de 2,6-difluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida y a continuación la mezcla se calentó durante 16 horas a 50°C. Luego se diluyó con EE y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano/EE 7:3) del residuo se obtuvieron 298 mg (0,68 mmol, 45%) de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-6-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 437,0 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 149: Síntesis de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-5-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida**

- 40 Una solución de 337 mg (1,0 mmol) de ácido 5-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etilitio)-nicotínico en DMF (3 ml) se mezcló a 0°C con 456 mg (1,2 mmol) de HATU y 680 µl (4,0 mmol) de DIPEA. Después de otros 15 minutos de agitación a 0°C, se añadieron 113 mg (1,0 mmol) de tiofen-2-il-metilamina y la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. Luego se diluyó con EE y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de ácido cítrico, con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano/EE 7:3) del residuo se obtuvieron 418 mg (0,97 mmol, 97%) de 2-[2-(bencenosulfonil)etilitio]-5-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida.

MS: m/z 433,1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplos 60-88 y 94-150**

- 50 La síntesis de los ejemplos **60 - 88** y **94 - 150** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para los ejemplos **56 - 59, 100, 106, 112, 141, 143** y **149**. Las **Tablas T4** y **T5** muestran qué ejemplos se produjeron mediante qué procedimientos.

Tabla T4

Ejp.	Nombre	Síntesis análoga ejp. nº	Rdto. [%]	M/S m/z [M+H] <sup>+</sup>
60	N-(neopentil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	56	71	393,1
61	N-(5-metilfuran-2-il-metil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	56	83	417,1
62	N-(furan-2-il-metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	56	75	403,1
63	2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)nicotinamida	56	90	421,1
64	2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(trifluorometiltio)-bencil)nicotinamida	57	50	513,1
65	2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(3-tolilmetil)-nicotinamida	57	28	427,1
66	(R)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	57	31	433,2
67	N-(1-(3,4-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	57	54	455,1
68	N-(1-tiofen-2-iletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	57	57	433,1
69	N-(1-(3,5-dimetilfenil)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	57	52	441,1
70	N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida	57	40	487,1
71	(S)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	57	44	433,2
72	N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	57	46	455,1
73	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)-feniltio)etiltio)nicotinamida	59	25	455,0
74	N-(ciclopentilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida	57	73	405,1
75	N-(ciclobutilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida	58	62	391,1
76	N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	57	57	423,1
77	2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(piridin-2-iloxi)-bencil)nicotinamida	58	52	506,1
78	N-(2-metilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	56	59	393,1
79	N-(2-etilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	56	60	407,1
80	N-(ciclopropilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida	56	61	377,1
81	N-(3-(2-metoxietoxi)propil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	56	58	439,1
82	2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etil)nicotinamida	56	38	527,1
83	N-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida	57	57	479,1
84	N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida	58	57	455,1
85	N-(4-fenoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-nicotinamida	57	52	505,1

Ejp.	Nombre	Síntesis análoga ejp. n°	Rdto. [%]	M/S m/z [M+H] <sup>+</sup>
86	N-(((1R,2S,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida	57	75	459,2
87	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)-fenilsulfonyl)etil)nicotinamida	57	64	487,0 *
88	2-(2-(fenilsulfonyl)etil)-N-(3-(trifluorometil)-bencil)nicotinamida	57	71	481,1
Otros compuestos analizados:				
89	2-(2-(fenilsulfonyl)etil)-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida			
90	N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonyl)etil)nicotinamida			
91	N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonyl)etil)nicotinamida			
92	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluoro etil)piridin-2-ilsulfonyl)etil)nicotinamida			

**Ejemplo 93: Síntesis de N-(isobutil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida**

5 Una solución de 323 mg (1,00 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotínico en DCM (16 ml) se mezcló con 171 mg (1,05 mmol) de CDI y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadieron 99 µl (1,00 mmol) de isobutilamina y la mezcla se agitó durante 5 días a TA. Después, la solución de reacción se lavó dos veces con una disolución acuosa 4M de cloruro de amonio y otras dos veces con una disolución acuosa 1M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El residuo obtenido se recogió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,4M (5 ml). De nuevo, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 160 mg (0,42 mmol) de N-(isobutil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida.

10 MS: m/z 379,1 [M+H]<sup>+</sup>

Tabla T5

Ejp.	Nombre	Síntesis análoga ejp. n°	Rdto. [%]	M/S m/z [M+H] <sup>+</sup>
94	2-[2-(bencenosulfonyl)etil]-N-(2-tetrahidropiranilmetil)nicotinamida	57	53	421,1
95	2-[2-(bencenosulfonyl)etil]-N-[(5-metil-2-tienil)metil]nicotinamida	57	80	433,1
96	2-[2-(bencenosulfonyl)etil]-N-[(4-metil-2-tienil)metil]nicotinamida	57	84	433,1
97	N-(1-adamantilmetil)-2-[2-(bencenosulfonyl)etil]nicotinamida	57	39	471,2
98	2-[2-(bencenosulfonyl)etil]-N-[(3-morfolin-fenil)metil]nicotinamida	57	67	498,1
99	2-[2-(4-clorofenil)sulfonyl)etil]-N-(2-tienil-metil)nicotinamida	100	27	453,0
101	N-(2-tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonyl)etil]nicotinamida	100	42	503,0
102	N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-sulfonyl)etil]nicotinamida	100	76	487,0
103	N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-sulfonyl)etil]nicotinamida	100	24	503,0

ES 2 400 407 T3

Ejp.	Nombre	Síntesis análoga ejp. n°	Rdto. [%]	M/S m/z [M+H] <sup>+</sup>
104	2-[2-(m-tolilsulfonyl)ethyl]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	100	19	433,1
105	2-[2-(m-tolylethyl)-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	38	401,1
107	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-(3,3-dimethylbutyl)nicotinamide	57	80	407,1
108	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-(2-benzothienylmethyl)nicotinamide	57	60	469,1
109	2-[2-(phenylethyl)-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	26	387,1
110	2-[2-(benzenesulfinyl)ethyl]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	26	403,1
111	2-(2-cyclohexylsulfonylethyl)-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	11	425,1
113	N-(2-tienylmethyl)-2-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-sulfonylethyl]nicotinamide	112	41	471,0
114	N-(2-tienylmethyl)-2-[2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-sulfonylethyl]nicotinamide	100	39	487,0
115	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-[(5-chloro-2-tienyl)methyl]nicotinamide	57	61	453,0
116	2-[2-(2-fluorophenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	17	437,0
117	2-[2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenylsulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	12	555,0
118	2-[2-(3-methoxyphenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	28	449,1
119	2-[2-(4-methoxyphenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	33	449,1
120	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-(4-tetrahydrothiopyran-2-ylmethyl)nicotinamide	57	60	437,1
121	2-[2-(4-ethylphenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	57	16	447,1
122	N-(2-tienylmethyl)-2-[2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]nicotinamide	112	41	455,0
123	2-[2-(o-tolylethyl)-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	25	401,1
124	2-[2-[(3-fluorophenyl)ethoxy]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	39	405,0
125	2-[2-[(3,4-difluorophenyl)ethoxy]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	112	42	423,0
126	2-[2-[(2,4-difluorophenyl)ethoxy]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	112	41	423,0
127	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-[2-(2-tienyl)ethyl]-nicotinamide	57	60	433,1
128	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-phenyl-nicotinamide	57	63	427,1
129	2-[2-(benzenesulfonyl)ethyl]-N-(3-phenylpropyl)-nicotinamide	57	60	441,1
130	2-[2-(3,4-difluorophenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	50	455,0
131	2-[2-(2,4-difluorophenyl)sulfonylethyl]-N-(2-tienylmethyl)nicotinamide	100	67	455,0
132	2-[2-[(2-fluorophenyl)ethoxy]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	40	405,0
133	2-[2-[(4-fluorophenyl)ethoxy]-N-(2-tienylmethyl)-nicotinamide	112	43	405,0

Ejp.	Nombre	Síntesis análoga ejp. n°	Rdto. [%]	M/S m/z [M+H] <sup>+</sup>
134	2-[2-[(4-clorofenil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-nicotinamida	112	49	421,0
135	2-[2-(p-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-nicotinamida	112	52	401,1
136	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-isopentil-nicotinamida	57	53	393,1
137	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopropil-etil)nicotinamida	57	57	391,1
138	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopentil-etil)nicotinamida	57	40	419,1
139	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[2-(3-(trifluorometil)fenil)-sulfoniletiltio]nicotinamida	57	17	475,1
140	N-(ciclopentilmetil)-2-[2-(3-(trifluorometil)fenil)-sulfoniletiltio]nicotinamida	57	26	473,1
142	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)nicotinamida	141	41	487,0
144	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(3-metil-ciclohexil)metil]nicotinamida	57		433,2
145	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(cicloheptil-metil)nicotinamida	57		433,2
146	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(2-metil-ciclohexil)metil]nicotinamida	57		433,2
147	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(4-metil-ciclohexil)metil]nicotinamida	57		433,2
148	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-5-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida	143		437,0
150	2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-5-(trifluorometil)nicotinamida	141		487,0

### Datos biológicos

#### Ensayo de fluorescencia utilizando un 'voltage sensitive dye' (colorante sensible a la tensión)

5 Se cultivan células CHO-K1 que expresan los canales KCNQ2/3 humanos de forma adherente en botellas de cultivo celular (por ejemplo matraces TC de 80 cm<sup>2</sup>, Nunc) con glucosa con alto contenido de DMEM (Sigma Aldrich, D7777) incluyendo un 10% de FCS (PAN Biotech, por ejemplo 3302-P270521) o alternativamente MEM Alpha Medium (1x, líquido, Invitrogen, #22571), 10% Suero Fetal Bovino (Fetal Calf Serum - FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y los antibióticos de selección necesarios, a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> y una humedad del aire del 95%.

10 Antes de la siembra para las mediciones, las células se lavan con un tampón 1 x DPBS sin Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprenden mediante Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) del fondo del recipiente de cultivo (incubación con Accutase durante 15 minutos a 37°C). La determinación de la cantidad de células entonces presente se lleva a cabo con un CASY<sup>TM</sup> cell counter (modelo TCC, Schärfe System) para a continuación aplicar, dependiendo de la optimización de densidad para la línea celular individual, 20.000 - 30.000 células/pocillo/100 µl del medio de cultivo descrito sobre las placas de medición de 96 pocillos de tipo Corning<sup>TM</sup> CellBIND<sup>TM</sup> (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates - microplacas planas de poliestireno negro y fondo claro, #3340). Entonces se incuba durante una hora a temperatura ambiente sin gaseado ni regulación de la humedad del aire, seguida de 24 horas de incubación a 37°C con un 5% CO<sub>2</sub> y una humedad del aire del 95%.

20 El colorante fluorescente sensible a la tensión del Membrane Potential Assay Kit (kit de ensayo de potencial de membrana) (Red<sup>TM</sup> Bulk format part R8123 para FLIPR, MDS Analytical Technologies<sup>TM</sup>) se prepara disolviendo el contenido del recipiente *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* en 200 ml de tampón extracelular (tampón ES, NaCl 120 mM, KCl 1 mM, HEPES 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, glucosa 10 mM; pH 7,4). Después de retirar el medio de cultivo, las células se lavan con 200 µl de tampón ES, a continuación se recubren con 100 µl de la solución de colorante arriba preparada y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo exclusión de luz.

5 Las mediciones de fluorescencia se llevan a cabo con un instrumento BMG Labtech FLUOstar™ o BGM Labtech NOVOstar™ (525 nm excitación, 560 nm emisión, modo Bottom Read). Después de la incubación del colorante, 50 µl de las sustancias a ensayar en las concentraciones deseadas, o 50 µl del tampón ES para control, se disponen en cavidades independientes de la placa de medición y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo exclusión de luz. A continuación se mide durante 5 minutos la intensidad de fluorescencia del colorante y de este modo se determina el valor de fluorescencia  $F_1$  de cada pocillo en un momento específico e invariable. A continuación se añaden 15 µl de una solución de KCl 100 mM (concentración final 92 mM) a cada pocillo. Acto seguido se mide la variación de la fluorescencia hasta obtener todos los valores de medición relevantes (en particular durante 5-30 minutos). En un momento específico después de la aplicación de KCl, se determina un valor de fluorescencia  $F_2$ , en este caso en el momento del pico de fluorescencia.

10 Para el cálculo, la intensidad de fluorescencia  $F_2$  se compara con la intensidad de fluorescencia  $F_1$  y a partir de ahí se determina la actividad agonista del compuesto diana sobre el canal de potasio. Para ello,  $F_2$  y  $F_1$  se calculan de la siguiente manera:

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

15 Para determinar si una sustancia tiene actividad agonista se puede comparar por ejemplo  $\Delta F/F$  con  $(\Delta F/F)_k$  de las células de control. El valor  $(\Delta F/F)_k$  se calcula añadiendo a la carga de reacción sólo la solución tampón en lugar de la sustancia a ensayar, determinando el valor  $F_{1K}$  de la intensidad de fluorescencia, añadiendo los iones potasio tal como se describe más arriba y midiendo un valor  $F_{2K}$  de la intensidad de fluorescencia. Después se calculan  $F_{2K}$  y  $F_{1K}$  de la siguiente manera:

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

20 Una sustancia tiene actividad agonista sobre el canal de potasio cuando  $\Delta F/F$  es mayor que  $(\Delta F/F)_k$ :

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

25 Independientemente de la comparación de  $\Delta F/F$  con  $(\Delta F/F)_k$ , también se puede deducir la actividad agonista de un compuesto diana cuando con la dosificación creciente del compuesto diana se observa un aumento de  $\Delta F/F$ . Los cálculos de  $EC_{50}$  e  $IC_{50}$  se realizan con ayuda del software 'Prims v4.0' (GraphPad Software™).

A modo de ejemplo se determinan los siguientes valores:

**Tabla T6**

Ejemplo	% de inhibición [10 µM] o $EC_{50}$
1	14,2
2	-
3	20,8
4	-
5	1,86 ( $EC_{50}$ )
6	-
7	-
8	1,28 ( $EC_{50}$ )
9	-
10	-

ES 2 400 407 T3

Ejemplo	% de inhibición [10 µM] o EC <sub>50</sub>
11	1,17 (EC <sub>50</sub> )
12	1,8 (EC <sub>50</sub> )
13	1,4 (EC <sub>50</sub> )
14	19,1
15	2,48 (EC <sub>50</sub> )
16	-
17	6,52 (EC <sub>50</sub> )
18	15,3
19	1,27 (EC <sub>50</sub> )
20	1,28 (EC <sub>50</sub> )
21	7,9
22	24,7
23	-
24	19,1
25	1,28 (EC <sub>50</sub> )
26	-
29	90
33	-
34	9,4
35	-
36	4,11 (EC <sub>50</sub> )
37	15,5
38	1,4
39	6,09 (EC <sub>50</sub> )
40	7,9
41	2,39 (EC <sub>50</sub> )
42	-
43	1,97 (EC <sub>50</sub> )
44	2,23 (EC <sub>50</sub> )
45	2,14 (EC <sub>50</sub> )
46	7,4
47	17,5
48	7,7
49	7,6 (EC <sub>50</sub> )

ES 2 400 407 T3

Ejemplo	% de inhibición [10 µM] o EC <sub>50</sub>
50	6
51	4,12 (EC <sub>50</sub> )
52	1,82 (EC <sub>50</sub> )
54	2,34 (EC <sub>50</sub> )
55	16,52 (EC <sub>50</sub> )
56	1,01 (EC <sub>50</sub> )
57	5,7 (EC <sub>50</sub> )
58	1,18 (EC <sub>50</sub> )
59	91
60	9,59 (EC <sub>50</sub> )
61	3,47 (EC <sub>50</sub> )
62	4,39 (EC <sub>50</sub> )
64	0,88 (EC <sub>50</sub> )
65	0,58 (EC <sub>50</sub> )
66	40
67	32
70	106
71	20
72	45
73	107
74	130
75	64
76	52
77	83
78	112
79	76
80	38
83	32
84	81
85	88
86	88
87	103
89	2,28 (EC <sub>50</sub> )
90	2,49 (EC <sub>50</sub> )

## ES 2 400 407 T3

Ejemplo	% de inhibición [10 µM] o EC <sub>50</sub>
92	2,74 (EC <sub>50</sub> )
99	0,234 (EC <sub>50</sub> )
100	0,503 (EC <sub>50</sub> )
101	156
102	0,197 (EC <sub>50</sub> )
103	83
104	151
105	0,168 (EC <sub>50</sub> )
106	0,187 (EC <sub>50</sub> )
107	1,418 (EC <sub>50</sub> )
108	57
109	0,075 (EC <sub>50</sub> )
110	64
111	63
112	141
113	52
114	77
115	131
116	107
117	93
118	145
119	57
120	72
121	73
122	108
123	137
124	151
125	147
126	150
127	75
128	48
129	132
130	147
131	116

Ejemplo	% de inhibición [10 µM] o EC <sub>50</sub>
132	133
133	142
134	150
135	125
141	115
142	62
143	114
144	147
145	164
146	101
147	131
148	117
149	46

### Mediciones *voltage-clamp*

5 Para confirmar el efecto agonista de KCNQ2/3 de las sustancias de forma electrofisiológica se llevaron a cabo mediciones *patch-clamp* (Hamill y col., 1981) en el modo *voltage-clamp* en una línea celular CHO-K1 hKCNQ2/3 transfectada de forma estable. Después de la formación del *gigaseal*, las células se fijaron en primer lugar a un potencial de retención de -60 mV. A continuación se aplicaron saltos de tensión despolarizadores hasta un potencial de +20 mV (incremento: 20 mV, duración: 1 segundo) para confirmar la expresión funcional de las corrientes típicas de KCNQ2/3. El ensayo de las sustancias se llevó a cabo con un potencial de -40 mV. En cada célula se registró primero el aumento de corriente a -40 mV inducido por retigabina (10 µM) como control positivo. Después de lavar por completo el efecto de la retigabina (duración: 80 s) se aplicó la sustancia de ensayo (10 µM). El aumento de corriente inducido por la sustancia de ensayo se normalizó con respecto al efecto de la retigabina y se indicó como eficacia relativa (véase más abajo) (Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ.: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch. Agosto de 1981; 391(2): 85-100)

Sólo se realizaron medidas *patch-clamp* para algunos compuestos seleccionados:

15 **Tabla T7**

Ejemplo	MAN rel Eff @ 10 µM [RG=1]	MAN EC <sub>50</sub> [µM]
56	1,06	
58	0,47	
61	0,81	
65	0,4	
89		1,01
90	0,79	

### Ensayo de formalina, rata

20 Las investigaciones para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos se llevaron a cabo en el ensayo con formalina en ratas macho (Sprague-Dawley, 150-170 g). En el ensayo con formalina se distingue entre la primera fase (temprana) (0 - 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 - 60 minutos después de la inyección de formalina) (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). La fase temprana representa un

modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, p. 259, 1993).

Los compuestos según la invención se examinaron en la segunda fase del ensayo con formalina para obtener información sobre los efectos de la sustancia sobre el dolor crónico/inflamatorio.

- 5 Mediante una inyección subcutánea única de formalina (50 µl, al 5%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha se indujo una reacción nociceptiva en animales experimentales con libertad de movimiento, que se representa en los siguientes parámetros de comportamiento: levantamiento y mantenimiento de la pata en cuestión (calificación 1), sacudidas y contracciones (calificación 2), lametones y mordiscos (calificación 3). Las diferentes conductas provocadas por la inyección de formalina se registran de forma continua observando los animales en la fase tardía del ensayo con formalina y se ponderan de forma diferente en una evaluación. El comportamiento normal, en el que el animal carga las cuatro patas por igual, se registró como calificación 0. El momento de la administración de los compuestos según la invención antes de la inyección de formalina se eligió en función del tipo de administración de dichos compuestos (intraperitoneal: 15 minutos; intravenosa: 5 minutos). Después de la inyección de las sustancias que tienen eficacia antinociceptiva en el ensayo con formalina, las conductas descritas (calificación 1 - 3) de los animales se redujeron y en algunos casos incluso se eliminaron. La comparación se realizó con animales de control que habían recibido un vehículo (disolvente) antes de la administración de formalina. El comportamiento nociceptivo se calculó como el llamado índice de dolor (Pain-Rate, PR). Los diferentes parámetros de comportamiento obtuvieron una valoración diferente (factor 0, 1, 2, 3). El cálculo se realizó a intervalos parciales de 3 minutos de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

- 20 correspondiendo  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$  y  $T_3$  en cada caso al tiempo en segundos en el que el animal mostró las conductas 0, 1, 2 ó 3. Los grupos con administración de sustancia y con administración de vehículo incluyen en cada caso  $n = 10$  animales. En base a los cálculos de PR se determinó el efecto de la sustancia como la variación con respecto al control en porcentaje.

Tabla T8

Ejemplo	Tipo de administración	Variación en %
56	2,15 mg/kg i.v.	-34,1
73	1 mg/kg i.v.	-29,9
89	6,81 mg/kg i.v.	-74,2

25

Además, el Ejemplo 89 se analizó en el ensayo de Chung en ratas. Con la administración i.v. se determinó una  $ED_{50}$  de 6,3 mg/kg (Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363).

#### Abreviaturas

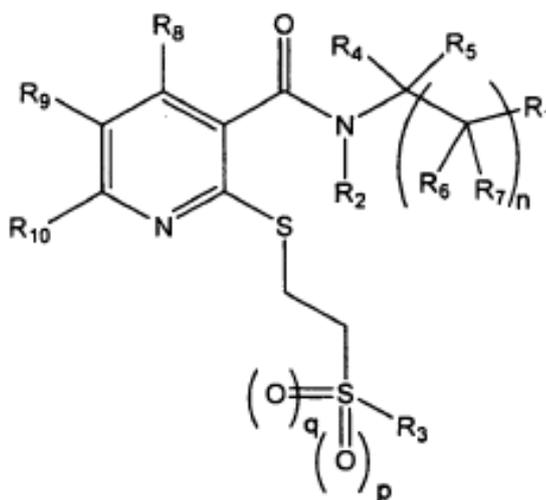
- 30 ac. acuoso  
 salmuera disolución acuosa saturada de NaCl  
 CDI 1,1'-carbonildiimidazol  
 d días  
 DCC N,N'-díciclohexilcarbodiimida  
 35 DCM diclorometano  
 DIPEA diisopropiletilamina  
 DMAP 4-(dimetilamino)piridina  
 DMF N,N-dimetilformamida  
 DMSO sulfóxido de dimetilo  
 40 EDCI N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida  
 EE acetato de etilo

## ES 2 400 407 T3

	sat.	saturado
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
5	HMPT	triamida de ácido hexametilfosfórico
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol
	M	molar
	m/z	relación entre la masa y la carga
	MeOH	metanol
10	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	TA	temperatura ambiente $23 \pm 7^{\circ}\text{C}$
	SC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
15	vv	relación en volumen

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de nicotinamida sustituidos de fórmula general I,



- 5 donde  
 n = 0, 1 o 2;  
 p = 0 o 1;  
 q = 0 o 1;

10  $R^1$  representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o heterocicilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

$R^2$  representa H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

$R^3$  representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

15  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

$R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>);

con la condición de que,

20 cuando  $R^3$  representa 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometil-2-piridilo,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H y n es igual a 0, entonces  $R^1$  no es 2-piridilo ni 2-tienilo; y

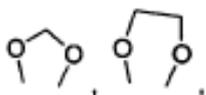
cuando  $R^3$  representa fenilo o metilo,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H y n es igual a 0, entonces  $R^1$  no es 2-tienilo; incluyendo el concepto "alquilo(C<sub>1-6</sub>)" grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, e incluyendo el concepto "cicloalquilo" y "cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>)" hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados, pero no aromáticos,

25 en forma de racematos, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados de nicotinamida sustituidos según la reivindicación 1, donde

30 los conceptos "sustituido con alquilo", "sustituido con heterocicilo" y "sustituido con cicloalquilo" significan la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, alquilo(C<sub>1-6</sub>), N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), S-bencilo, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo, fenoxi, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o bencilo; y

los conceptos “sustituido con arilo” y “sustituido con heteroarilo” significan la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alquilo(C<sub>1-6</sub>), NH-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, N(alquilo(C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, N(alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OH, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), O-alquil(C<sub>1-6</sub>)-OH, C(=O)alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(=O)Nhalquilo(C<sub>1-6</sub>); o-piridilo, C(=O)-arilo; C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; (C=O)-pirrolidina; (C=O)-piperazina; NHSO<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1-6</sub>), NHCOalquilo(C<sub>1-6</sub>), CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-fenilo, CO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1-6</sub>), OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



alquilo(C<sub>1-6</sub>), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo o furilo.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
3. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque p y q son iguales a 1.
  4. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R<sup>1</sup> representa terc-butilo; fenilo, piridilo, tienilo, furilo o ciclohexilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
  5. Derivados de nicotinamida sustituidos según la reivindicación 4, caracterizados porque R<sup>1</sup> representa ciclohexilo o fenilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>; piridilo, tienilo o furilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con CH<sub>3</sub>.
  6. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R<sup>2</sup> representa CH<sub>3</sub> o H, en particular H.
  7. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H o CH<sub>3</sub>, en particular H.
  8. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque n es igual a 0 o 1, de forma especialmente preferente 0.
  9. Derivados de nicotinamida sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente R<sup>3</sup> representa fenilo no sustituido o sustituido con CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>.
  10. Derivados de nicotinamida sustituidos según la reivindicación 1 del siguiente grupo:
    1. 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)N-(piridin-2-ilmetil)nicotinamida
    2. 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)N-(piridin-4-ilmetil)nicotinamida
    3. N-(3-fluorofenil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    4. N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    5. N-(4-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    6. 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)N-(2-(trifluorometil)bencil)nicotinamida
    7. 2-(2-(fenilsulfonyl)etil)N-(piridin-3-ilmetil)nicotinamida
    8. N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    9. N-metil-N-fenil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    10. N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    11. N-(2-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    12. N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    13. N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    14. N-(2-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    15. N-(3-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida
    16. N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonyl)etil)nicotinamida

17. N-(4-metoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
18. N-(2-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
19. N-(3,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
20. N-(4-fluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
5 21. N-(2-metoxifenetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
22. N-(2,6-difluorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
23. N-(2-metilbencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
24. N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
25. N-(3-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
10 26. N-(2,4-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
29. N-(4-clorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
30. N-(2,3-diclorobencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
31. N-(4-bromobencil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
32. N-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
15 33. N-bencil-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
34. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
35. N-(piridin-4-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
36. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
37. N-(3-fluorofenetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
20 38. N-metil-N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
39. N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
40. N-(piridin-3-ilmetil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
41. N-(3,5-difluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
42. N-(3-metoxibencil)-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
25 43. N-(2-fluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
44. N-(3-metilbencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
45. N-(3,4-difluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
46. N-(3-bromobencil)-N-metil-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
47. N-(4-metoxibencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
30 48. N-(2-clorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
49. N-(4-fluorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
50. N-(3,5-dimetoxibencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
51. N-(3-clorobencil)-2-(2-tosiletiltio)nicotinamida  
52. 2-(2-tosiletiltio)-N-(3-(trifluorometil)bencil)nicotinamida  
35 54. N-bencil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
55. N-bencil-N-metil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida  
56. N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida

57. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)nicotinamida
58. N-(2-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
59. 2-(2-(ciclohexiltio)etiltio)-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida
60. N-(neopentil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 5 61. N-(5-metilfuran-2-ilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
62. N-(furan-2-ilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
63. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)nicotinamida
64. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(trifluorometiltio)bencil)nicotinamida
65. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(3-tolilmetil)nicotinamida
- 10 66. (R)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
67. N-(1-(3,4-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
68. N-(1-tiofen-2-iletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
69. N-(1-(3,5-dimetilfenil)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
70. N-(ciclohexilmetil)-2-(2-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 15 71. (S)-N-(1-ciclohexiletil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
72. N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
73. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)feniltio)etiltio)nicotinamida
74. N-(ciclopentilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
75. N-(ciclobutilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 20 76. N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
77. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(4-(piridin-2-iloxi)bencil)nicotinamida
78. N-(2-metilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
79. N-(2-etilbutil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
80. N-(ciclopropilmetil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 25 81. N-(3-(2-metoxietoxi)propil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
82. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etil)nicotinamida
83. N-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
84. N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
85. N-(4-fenoxibencil)-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
- 30 86. N-(((1R,2S,5R)-6,6-dimetilbicio[3.1.1]heptan-2-il)metil)-2-(2-(fenilsulfonil)-etiltio)nicotinamida
87. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
88. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(3-(trifluorometil)bencil)nicotinamida
93. N-isobutil-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
94. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tetrahidropiranilmetil)nicotinamida
- 35 95. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(5-metil-2-tienil)metil]nicotinamida
96. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(4-metil-2-tienil)metil]nicotinamida
97. N-(1-adamantilmetil)-2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]nicotinamida

98. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(3-morfolinfenil)metil]nicotinamida
99. 2-[2-(4-clorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
100. 2-[2-(4-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
101. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
- 5 102. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
103. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
104. 2-[2-(m-tolilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
105. 2-[2-(m-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
106. 2-[2-(3-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 10 107. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(3,3-dimetilbutil)nicotinamida
108. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-benzotiofenilmetil)nicotinamida
109. 2-[2-(feniltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
110. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
111. 2-(2-ciclohexilsulfoniletiltio)-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 15 112. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[2-(trifluorometil)fenil]tio]etiltio]nicotinamida
113. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
114. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]nicotinamida
115. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(5-cloro-2-tienil)metil]nicotinamida
116. 2-[2-(2-fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 20 117. 2-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
118. 2-[2-(3-metoxifenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
119. 2-[2-(4-metoxifenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
120. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(4-tetrahidrotiopiranilmetil)nicotinamida
121. 2-[2-(4-etilfenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 25 122. N-(2-tienilmetil)-2-[2-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]etiltio]nicotinamida
123. 2-[2-(o-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
124. 2-[2-[(3-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
125. 2-[2-[(3,4-difluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
126. 2-[2-[(2,4-difluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 30 127. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[2-(2-tienil)etil]nicotinamida
128. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-fenilnicotinamida
129. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(3-fenilpropil)nicotinamida
130. 2-[2-(3,4-difluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
131. 2-[2-(2,4-difluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 35 132. 2-[2-[(2-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
133. 2-[2-[(4-fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
134. 2-[2-[(4-clorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida

135. 2-[2-(p-toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
136. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-isopentilnicotinamida
137. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopropiletil)nicotinamida
138. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-ciclopentiletel)nicotinamida
- 5 139. N-(3,3-dimetilbutil)-2-[2-(3-(trifluorometil)fenil)sulfoniletiltio]nicotinamida
140. N-(ciclopentilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil)sulfoniletiltio]nicotinamida
141. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-6-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
142. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
143. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-6-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 10 144. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(3-metilciclohexil)metil]nicotinamida
145. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(cicloheptilmetil)nicotinamida
146. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(2-metilciclohexil)metil]nicotinamida
147. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-[(4-metilciclohexil)metil]nicotinamida
148. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-5-fluor-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
- 15 149. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-5-metil-N-(2-tienilmetil)nicotinamida
150. 2-[2-(bencenosulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-5-(trifluorometil)nicotinamida.
11. Medicamento que contiene al menos un compuesto de nicotinamida sustituido de fórmula general I según la reivindicación 1, donde
- n = 0, 1 o 2;
- 20 p = 0 o 1;
- q = 0 o 1;
- R<sup>1</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>) o heterocicilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R<sup>2</sup> representa H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 25 R<sup>3</sup> representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; alquilo(C<sub>1-6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3-10</sub>), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 30 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, O-alquilo(C<sub>1-6</sub>), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alquilo(C<sub>1-6</sub>);
- en forma de racematos, de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.
12. Medicamento según la reivindicación 11 del siguiente grupo
- 35 89. 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida
90. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)etiltio)nicotinamida
91. N-(piridin-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)etiltio)-nicotinamida
92. N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-ilsulfonil)etiltio)-nicotinamida.

13. Utilización de los compuestos de nicotinamida sustituidos según la reivindicación 1 u 11 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio.
14. Utilización de los compuestos de nicotinamida sustituidos según la reivindicación 1 u 11 para la producción de un medicamento para el tratamiento de epilepsia, migraña, estados de ansiedad e incontinencia urinaria.
- 5