

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 365**

51 Int. Cl.:

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010 E 10708503 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2406228**

54 Título: **3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

10.03.2009 EP 09003431

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2013

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

**Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 436 365 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

3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3

La invención se refiere a 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas, a procedimientos para su producción, a medicamentos que las contienen y a la utilización de estos compuestos 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
10 investigación fundamental sobre la nocicepción.

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

- 20 Correspondientemente 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 constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular 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 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; Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12 (5): 565-81; Miceli y col., Curr Opin Pharmacol 2008, 8 (1): 65-74), incontinencia urinaria (Streng y col., J Urol 2004; 172: 2054-2058), dependencia (Hansen y col., Eur J Pharmacol 2007, 570 (1-3): 77 - 88), manías/trastornos bipolares (Dencker y col., Epilepsy Behav 2008, 12 (1): 49-53), discinesias asociadas a distonía (Richter y col., Br J Pharmacol 2006, 149 (6): 747-53).
30

En el estado actual de la técnica ya son conocidas tetrahidropirrolpirazinas sustituidas que tienen afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3 (WO 2008/046582).

- 35 El documento WO 2007/057447 describe derivados de quinazolina que tienen afinidad por el canal de K^+ KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 y/o KCNQ5.

Existe una necesidad de otros compuestos con propiedades comparables o mejores, no sólo en atención a la afinidad por KCNQ2/3 como tal (*potency, efficacy*).

- 40 Así, puede resultar ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medio acuoso o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden repercutir favorablemente en la biodisponibilidad oral o pueden modificar el perfil FC/FD (farmacocinética/farmacodinámica), lo que puede conducir por ejemplo a una duración efectiva más favorable.

- Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras que intervienen en la absorción y la eliminación de fármacos debe valorarse también como una indicación de mejor biodisponibilidad y en todo caso de escasa interacción medicamentosa. Además, también las interacciones con las enzimas que intervienen en la degradación y la eliminación de fármacos deben ser lo más pequeñas posible, ya que tales resultados de ensayo indican también que en todo caso es de esperar que las interacciones medicamentosas sean pequeñas o incluso que no se produzcan.
45

- Además puede resultar ventajoso que los compuestos tengan una gran selectividad con respecto a otros receptores de la familia KCNQ (especificidad), por ejemplo con respecto a KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede repercutir favorablemente en el perfil de efectos secundarios. Así, se sabe por ejemplo que los compuestos que se enlazan (también) a KCNQ1 entrañan un alto riesgo de efectos secundarios cardíacos, por lo que puede ser
50

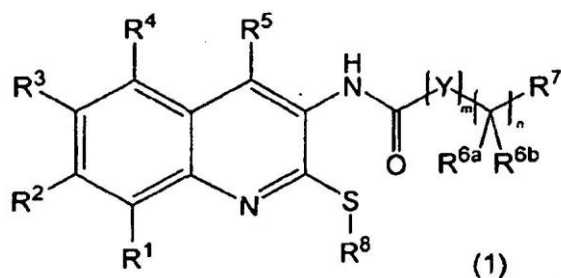
deseable una gran selectividad con respecto a KCNQ1. No obstante, también puede resultar ventajosa una alta selectividad con respecto a otros receptores. Una afinidad pequeña con respecto al canal de iones hERG o con respecto al canal de iones de calcio tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, bentotiacepina, dihidropiridina) puede ser ventajosa, ya que estos receptores se relacionan con la aparición de efectos secundarios cardíacos. En suma, una mejor selectividad en relación con la unión a otras proteínas endógenas (esto es por ejemplo receptores o enzimas) puede conducir a un mejor perfil de efectos secundarios y con ello a una mayor compatibilidad.

Un objetivo de la invención consistía en proponer nuevos compuestos que presentaran ventajas en comparación con los compuestos del estado actual de la técnica. Los compuestos deberían ser especialmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen al menos en parte los canales de K^+ KCNQ2/3.

Este objetivo se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

Se descubrió sorprendentemente que las 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas de la fórmula general (1) mostrada más abajo son adecuadas para el tratamiento del dolor. Se descubrió además sorprendentemente que las 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas de la fórmula general (1) mostrada más abajo tienen también una excelente afinidad con respecto al canal de K^+ KCNQ2/3, por lo que son adecuadas para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen al menos en parte los canales de K^+ KCNQ2/3. Las 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas actúan como moduladores, es decir como agonistas o antagonistas, del canal de K^+ KCNQ2/3.

Un objeto de la invención son 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas de fórmula general (1)



donde

m representa 0 o 1 y

n representa un número entero entre 0 y 4,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}$ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-10}), O-alquilo(C_{1-10}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), S-alquilo(C_{1-10}), NH(alquilo(C_{1-10})), N(alquilo(C_{1-10}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-10}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

R^5 representa H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-10}), O-alquilo(C_{1-10}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), S-alquilo(C_{1-10}), NH(alquilo(C_{1-10})), N(alquilo(C_{1-10}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-10}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

Y representa O o NR^9 , donde R^9 representa H o alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

R^7 representa alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; con la condición de que, cuando R^7 es heterociclilo, el enlace del heterociclilo a la estructura general superior pueda realizarse mediante un átomo de carbono del heterociclilo, realizándose el enlace del heterociclilo a la estructura general superior preferentemente mediante un átomo de carbono del heterociclilo, y con la condición de que, cuando R^7 significa arilo o heteroarilo, la suma de n y m sea mayor o igual que 1;

R^8 se selecciona entre el grupo consistente en alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclico, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclico unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida;

donde "alquilo sustituido", "heteroarilo sustituido", "heterociclico sustituido" y "cicloalquilo sustituido" significan el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada caso, independientemente entre sí, por F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $=O$, $=NH$, $=C(NH_2)_2$, NO_2 , R^0 , $C(=O)H$, $C(=O)R^0CO_2H$, $C(=O)OR^0$, $CONH_2$, $C(=O)NHR^0$, $C(=O)N(R^0)_2$, OH , OR^0 , $-O-(alquilo(C_{1-8}))-O-$, $O-C(=O)-R^0$, $O-C(=O)-O-R^0$, $O-(C=O)-NH-R^0$, $O-C(=O)-N(R^0)_2$, $O-S(=O)_2R^0$, $O-S(=O)_2OH$, $O-S(=O)_2OR^0$, $O-S(=O)_2NH_2$, $O-S(=O)_2NHR^0$, $O-S(=O)_2N(R^0)_2$, NH_2 , $NH-R^0$, $N(R^0)_2$, $NH-C(=O)-R^0$, $NH-C(=O)-O-R^0$, $NH-C(=O)-NH_2$, $NH-C(=O)-NH-R^0$, $NH-C(=O)-N(R^0)_2$, $NR^0-C(=O)-R^0$, $NR^0-C(=O)-O-R^0$, $NR^0-C(=O)-NH_2$, $NR^0-C(=O)-NH-R^0$, $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$, $NH-S(=O)_2OH$, $NH-S(=O)_2R^0$, $NH-S(=O)_2OR^0$, $NH-S(=O)_2NH_2$, $NH-S(=O)_2NHR^0$, $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$, $NR^0-S(=O)_2OH$, $NR^0-S(=O)_2R^0$, $NR^0-S(=O)_2OR^0$, $NR^0-S(=O)_2NH_2$, $NR^0-S(=O)_2NHR^0$, $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$, SH , SR^0 , $S(=O)R^0$, $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2H$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OR^0$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^0$, $S(=O)_2N(R^0)_2$;

donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" significan el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada caso, independientemente entre sí, por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, R^0 , $C(=O)H$, $C(=O)R^0$, CO_2H , $C(=O)OR^0$, $CONH_2$, $C(=O)NHR^0$, $C(=O)N(R^0)_2OH$, OR^0 , $-O-(alquilo(C_{1-8}))-O-$, $O-C(=O)-R^0$, $O-C(=O)-O-R^0$, $O-(C=O)-NH-R^0$, $O-C(=O)-N(R^0)_2$, $O-S(=O)_2R^0$, $O-S(=O)_2OH$, $O-S(=O)_2OR^0$, $O-S(=O)_2NH_2$, $O-S(=O)_2NHR^0$, $O-S(=O)_2N(R^0)_2$, NH_2 , $NH-R^0$, $N(R^0)_2$, $NH-C(=O)-R^0$, $NH-C(=O)-O-R^0$, $NH-C(=O)-NH_2$, $NH-C(=O)-NH-R^0$, $NH-C(=O)-N(R^0)_2$, $NR^0-C(=O)-R^0$, $NR^0-C(=O)-O-R^0$, $NR^0-C(=O)-NH_2$, $NR^0-C(=O)-NH-R^0$, $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$, $NH-S(=O)_2OH$, $NH-S(=O)_2R^0$, $NH-S(=O)_2OR^0$, $NH-S(=O)_2NH_2$, $NH-S(=O)_2NHR^0$, $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$, $NR^0-S(=O)_2OH$, $NR^0-S(=O)_2R^0$, $NR^0-S(=O)_2OR^0$, $NR^0-S(=O)_2NH_2$, $NR^0-S(=O)_2NHR^0$, $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2SH$, $SR^0S(=O)R^0$, $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OR^0$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^0$, $S(=O)_2N(R^0)_2$, y

donde R^0 representa alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclico, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclico unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida;

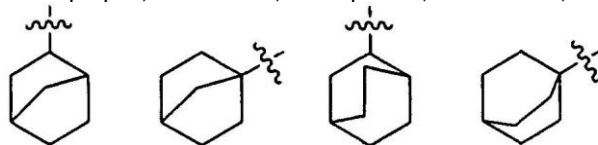
en forma de compuestos libres o de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo" o "alquilo(C_{1-10})", "alquilo(C_{1-8})", "alquilo(C_{1-4})" y "alquilo(C_{2-10})" comprenden grupos hidrocarburo alifáticos saturados o insaturados acíclicos, que pueden ser lineales o ramificados, así como estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1 a 10, o 1 a 8, o 1 a 4 o 2 a 10 átomos de C, es decir alcanilos(C_{1-10}), alquenilos(C_{2-10}) y alquinilos(C_{2-10}), o alcanilos(C_{1-8}), alquenilos(C_{2-8}) y alquinilos(C_{2-8}), o alcanilos(C_{1-4}), alquenilos(C_{2-4}) y alquinilos(C_{2-4}), o alcanilos(C_{2-10}), alquenilos(C_{2-10}) y alquinilos(C_{2-10}). Aquí, los alquenilos tienen como mínimo un enlace doble C-C y los alquinilos como mínimo un enlace triple C-C. El alquilo se selecciona preferentemente de entre el grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

En el sentido de esta invención, las expresiones "heteroalquilo" o "heteroalquilo(C_{2-10})", "heteroalquilo(C_{2-8})" y "heteroalquilo(C_{2-4})" comprenden grupos hidrocarburo saturados o insaturados alifáticos acíclicos de 2 a 10 átomos de C, es decir heteroalcanilos(C_{2-10}), heteroalquenilos(C_{2-10}) y heteroalquinilos(C_{2-10}), o de 2 a 8 átomos de C, es decir heteroalcanilos(C_{2-8}), heteroalquenilos(C_{2-8}) y heteroalquinilos(C_{2-8}), o de 2 a 4 átomos de C, es decir heteroalcanilos(C_{2-4}), heteroalquenilos(C_{2-4}) y heteroalquinilos(C_{2-4}), que en cada caso pueden ser lineales o ramificados, así como estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, y donde al menos un átomo de carbono, en caso dado también dos o tres átomos de carbono, se ha o han reemplazado por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O, S, $S(=O)_2$, N, NH y N(C_{α} -alquilo), preferentemente N(CH_3), no pudiendo el átomo de carbono situado al inicio de un heteroalquilo(C_{2-10}) o de un heteroalquilo(C_{2-8}) o de un heteroalquilo(C_{2-4}), mediante el cual se une el heteroalquilo(C_{2-10}) o el heteroalquilo(C_{2-8}) o el heteroalquilo(C_{2-4}) a la estructura general superior respectiva,

sustituirse por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos y no pudiendo los átomos de carbono adyacentes entre sí sustituirse simultáneamente con un heteroátomo o un grupo de heteroátomos. En caso dado, los grupos de heteroátomos NH y N(alquilo(C₁₋₈)) del heteroalquilo también pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple. Los heteroalquenos(C₂₋₁₀), heteroalquenos(C₂₋₈) y heteroalquenos(C₂₋₄) tienen como mínimo un enlace doble C-C o un enlace doble C-N y los heteroalquinos(C₂₋₁₀), heteroalquinos(C₂₋₈) y heteroalquinos(C₂₋₄) tienen como mínimo un enlace triple C-C. El heteroalquilo se selecciona preferentemente de entre el grupo que comprende -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₂-CH₃, =CH-O-CH₃, =CH-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₃, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH=CH-NH-CH₃, -CH=CH-NH-CH₂-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-NH-CH₃, =CH-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₃, CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, CH₂-NH-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-NH-CH₃, CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂=N(CH₃) y -CH₂=N(CH₃).

Para los fines de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C₃₋₁₀)" significa hidrocarburos alifáticos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. La unión del cicloalquilo a la estructura general superior respectiva puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar también condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Los grupos cicloalquilo pueden además estar unidos de forma simple o múltiple, por ejemplo en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. El cicloalquilo se selecciona preferentemente de entre el grupo que comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodécilo,



adamantilo, , , , , ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

La expresión "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" comprende cicloalquilos saturados o insaturados alifáticos (pero no aromáticos) de tres a diez, es decir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, miembros de anillo, en los que como mínimo un átomo de carbono, en caso dado también dos o tres átomos de carbono, se ha o han sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O, S, N, NH y N(alquilo(C₁₋₈)), preferentemente N(CH₃), pudiendo los miembros de anillo estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. La unión del heterociclilo a la estructura general superior puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del grupo heterociclilo. Los grupos heterociclilo pueden estar también condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Los grupos heterociclilo se seleccionan preferentemente de entre el grupo que comprende azetidino, aziridino, azepano, azocano, diazepano, ditiolano, dihidroquinolino, dihidropirrolilo, dioxano, dioxolano, dihidroindeno, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolino, dihidroindolino, dihidroisoindolino, imidazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxirano, oxetano, pirrolidino, piperazino, piperidino, pirazolidino, pirano, tetrahidropirrolilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroindolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidroisoxazolopiridinilo, tiazolidino y tiomorfolino.

En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" significa hidrocarburos aromáticos de hasta 14 miembros de anillo, fenilos y naftilos entre otros. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición posible del arilo. La unión del arilo a la estructura general superior puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del grupo arilo. Los grupos arilo pueden estar también condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Los grupos arilo condensados preferentes son benzodioxolano y benzodioxano. El arilo se selecciona preferentemente de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Un arilo particularmente preferente es el fenilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene como mínimo 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, estando los heteroátomos seleccionados en cada caso,

independientemente entre sí, entre el grupo S, N y O y pudiendo el grupo heteroarilo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superior puede realizarse mediante cualquier miembro de anillo posible del grupo heteroarilo. El heteroarilo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico de hasta 14 miembros de anillo, pudiendo el sistema de anillo formarse con otros anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir con cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que comprende benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purínilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazinilo. Son especialmente preferentes furilo, piridilo y tienilo.

En el sentido de la invención, las expresiones "arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo unido a través de alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₈)" significan que el alquilo(C₁₋₄) o el alquilo(C₁₋₈) y el arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo tienen los significados arriba definidos y el grupo arilo, heteroarilo, heterociclico o cicloalquilo está unido a la estructura general superior respectiva a través de un grupo alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₈). En todos los casos, la cadena alquilo puede ser saturada o insaturada, lineal o ramificada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida. Los alquilo(C₁₋₄) o alquilo(C₁₋₈) se seleccionan preferentemente de entre el grupo que comprende -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂-, -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH₂-CH-CH=CH₂-, -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH₂- y -C≡C-CH₂-C≡C-.

En el sentido de la invención, las expresiones "arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo unido a través de heteroalquilo(C₂₋₈)" y "arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo unido a través de heteroalquilo(C₂₋₄)" significan que el heteroalquilo(C₂₋₈) o el heteroalquilo(C₂₋₄) y arilo o heteroarilo o heterocíclico o cicloalquilo tienen los significados arriba definidos y el grupo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo está unido a la estructura general superior respectiva a través de un grupo heteroalquilo(C₂₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₄). En todos los casos, la cadena heteroalquilo puede ser saturada o insaturada, lineal o ramificada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida. Si un átomo de carbono terminal del grupo heteroalquilo(C₂₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₄) está sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, la unión de un heteroarilo o de un heterocíclico al heteroátomo o al grupo de heteroátomos del heteroalquilo(C₂₋₈) o del heteroalquilo(C₂₋₄) se realiza siempre a través de un átomo de carbono del heteroarilo o heterocíclico. Se entiende por átomo de carbono terminal el átomo de carbono del heteroalquilo(C₂₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₄) que, dentro de la cadena respectiva, está más alejado de la estructura general superior. Si el átomo de carbono terminal de un heteroalquilo(C₂₋₈) está sustituido por ejemplo por un grupo N(CH₃), éste se halla en el punto más alejado de la estructura general superior dentro del heteroalquilo(C₂₋₈) y está unido al grupo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalquilo. El heteroalquilo(C₂₋₈) o el heteroalquilo(C₂₋₄) se selecciona preferentemente de entre el grupo que comprende -CH₂-NH-, -CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-O-CH₂-, -CH=CH-O-CH₂-CH₂-, =CH-O-CH₂-, =CH-O-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-O-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH=CH-NH-CH₂-, -CH=CH-NH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, =CH-NH-CH₂-, =CH-NH-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-, =CH-N(CH₃)-CH₂-, =CH-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-S(=O)-, -CH₂-CH₂-S(=O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-S(=O)- v -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-S(=O)-.

En el sentido de esta invención, se entiende por la expresión “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “alquilo”, “heteroalquilo”, “heterocicliilo” y “cicloalquilo” la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o varios más de hidrógeno en cada caso, independientemente entre sí, por sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, CF₃, =O, =NH, =C(NH₂)₂, NO₂, R⁰, C(=O)H, C(=O)R⁰, CO₂H, C(=O)OR⁰, CONH₂, C(=O)NHR⁰, C(=O)N(R⁰)₂OH, OR⁰, -O-(alquilo(C₁₋₈))-O-, O-C(=O)-R⁰, O-C(=O)-O-R⁰, O-(C=O)-NHR⁰, O-C(=O)-N(R⁰)₂, O-S(=O)₂-R⁰, O-S(=O)₂OH, O-S(=O)₂OR⁰, O-S(=O)₂NH₂, O-S(=O)₂NHR⁰, O-S(=O)₂N(R⁰)₂, NH₂, NH-R⁰, N(R⁰)₂, NH-C(=O)-R⁰, NH-C(=O)-O-R⁰, NH-C(=O)-NH₂, NH-C(=O)-NH-R⁰, NH-C(=O)-

5 $N(R^0)_2$, $NR^0-C(=O)-R^0$, $NR^0-C(=O)-O-R^0$, $NR^0-C(=O)-NH_2$, $NR^0-C(=O)-NH-R^0$, $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$, $NH-S(=O)_2OH$, $NH-S(=O)_2R^0$, $NH-S(=O)_2OR^0$, $NH-S(=O)_2NH_2$, $NH-S(=O)_2NHR^0$, $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$, $NR^0-S(=O)_2OH$, $NR^0-S(=O)_2R^0$, $NR^0-S(=O)_2OR^0$, $NR^0-S(=O)_2NH_2$, $NR^0-S(=O)_2NHR^0$, $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$, SH , SR^0 , $S(=O)R^0$, $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OR^0$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^0$, $S(=O)_2N(R^0)_2$, entendiéndose por grupos sustituidos de forma múltiple aquellos que están sustituidos de forma múltiple, por ejemplo de forma doble, triple o cuádruple, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C como en el caso de CF_3 o CH_2CF_3 , o en lugares diferentes, como en el caso de $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. En caso dado, un sustituyente puede estar a su vez sustituido de forma simple o múltiple. La sustitución múltiple puede realizarse con sustituyentes iguales o diferentes.

10 Los sustituyentes de "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" preferentes se seleccionan de entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, $=O$, $=NH$, R^0 , $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$, $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$, $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$, OH, OR^0 , $O-C(=O)-R^0$, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -OH, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-alquilo(C_{1-8}), OCF_3 , $N(R^0 \text{ o } H)_2$, $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$, $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$, SH, SCF_3 , SR^0 , $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$ y $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

15 Los sustituyentes de "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" especialmente preferentes se seleccionan de entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, $=O$, $alquilo(C_{1-8})$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C_{3-10}), heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo unido a través de un $alquilo(C_{1-8})$; CHO, $C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)arilo$, $C(=O)heteroarilo$, CO_2H , $C(=O)O-alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)O-arilo$, $C(=O)O-heteroarilo$, $CONH_2$, $C(=O)NH-alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))_2$, $C(=O)NH-arilo$, $C(=O)N(arilo)_2$, $C(=O)NH-heteroarilo$, $C(=O)N(heteroarilo)_2$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))(arilo)$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))(heteroarilo)$, $C(=O)N(heteroaril)(arilo)$, OH, $O-alquilo(C_{1-8})$, OCF_3 , $-O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -OH, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O- $alquilo(C_{1-8})$, O-bencilo, O-arilo, O-heteroarilo, $O-C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $O-C(=O)arilo$, $O-C(=O)heteroarilo$, NH_2 , $NH-alquilo(C_{1-8})$, $N(alquilo(C_{1-8}))_2$, $NH-C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $NH-C(=O)-arilo$, $NH-C(=O)-heteroarilo$, SH, $S-alquilo(C_{1-8})$, SCF_3 , S-bencilo, S-arilo, S-heteroarilo, $S(=O)_2alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2arilo$, $S(=O)_2heteroarilo$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2O-alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2O-arilo$, $S(=O)_2O-heteroarilo$, $S(=O)_2NH-alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2NH-arilo$ y $S(=O)_2NH-heteroarilo(C_{1-8})$.

25 En el sentido de esta invención, se entiende por "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo, en cada caso, independientemente entre sí, por sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, R^0 , $C(=O)H$, $C(=O)R^0$, CO_2H , $C(=O)OR^0$, $CONH_2$, $C(=O)NHR^0$, $C(=O)N(R^0)_2$, OH, OR^0 , $-O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-, $O-C(=O)-R^0$, $O-C(=O)-O-R^0$, $O-(C(=O)-NH-R^0)$, $O-C(=O)-N(R^0)_2$, $O-S(=O)_2R^0$, $O-S(=O)_2OH$, $O-S(=O)_2OR^0$, $O-S(=O)_2NH_2$, $O-S(=O)_2NHR^0$, $O-S(=O)_2N(R^0)_2$, NH_2 , $NH-R^0$, $N(R^0)_2$, $NH-C(=O)-R^0$, $NH-C(=O)-O-R^0$, $NH-C(=O)-NH_2$, $NH-C(=O)-NH-R^0$, $NH-C(=O)-N(R^0)_2$, $NR^0-C(=O)-R^0$, $NR^0-C(=O)-O-R^0$, $NR^0-C(=O)-NH_2$, $NR^0-C(=O)-NH-R^0$, $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$, $NH-S(=O)_2OH$, $NH-S(=O)_2R^0$, $NH-S(=O)_2OR^0$, $NH-S(=O)_2NH_2$, $NH-S(=O)_2NHR^0$, $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$, $NR^0-S(=O)_2OH$, $NR^0-S(=O)_2R^0$, $NR^0-S(=O)_2OR^0$, $NR^0-S(=O)_2NH_2$, $NR^0-S(=O)_2NHR^0$, $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$, SH, SR^0 , $S(=O)R^0$, $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2OR^0$, $S(=O)_2NH_2$, $S(=O)_2NHR^0$, $S(=O)_2N(R^0)_2$, en uno o en caso dado distintos átomos, pudiendo un sustituyente dado el caso estar a su vez sustituido de forma simple o múltiple. La sustitución múltiple puede realizarse con sustituyentes iguales o diferentes.

40 Los sustituyentes de "arilo" y "heteroarilo" preferentes son F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, R^0 , $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$, $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$, $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$, OH, OR^0 , $O-C(=O)-R^0$, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O- $alquilo(C_{1-8})$, OCF_3 , $N(R^0 \text{ o } H)_2$, $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$, $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$, SH, SCF_3 , SR^0 , $S(=O)_2R^0$, $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$, $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

45 Los sustituyentes de "arilo" y "heteroarilo" especialmente preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, $alquilo(C_{1-8})$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C_{3-10}), heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo unido a través de $alquilo(C_{1-8})$; CHO, $C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)arilo$, $C(=O)heteroarilo$, CO_2H , $C(=O)O-alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)O-arilo$, $C(=O)O-heteroarilo$, $CONH_2$, $C(=O)NH-alquilo(C_{1-8})$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))_2$, $C(=O)NH-arilo$, $C(=O)N(arilo)_2$, $C(=O)NH-heteroarilo$, $C(=O)N(heteroarilo)_2$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))(arilo)$, $C(=O)N(alquilo(C_{1-8}))(heteroarilo)$, $C(=O)N(heteroaril)(arilo)$, OH, $O-alquilo(C_{1-8})$, OCF_3 , $-O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O-, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -OH, $O-(alquilo(C_{1-8}))$ -O- $alquilo(C_{1-8})$, O-bencilo, O-arilo, O-heteroarilo, $O-C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $O-C(=O)arilo$, $O-C(=O)heteroarilo$, NH_2 , $NH-alquilo(C_{1-8})$, $N(alquilo(C_{1-8}))_2$, $NH-C(=O)alquilo(C_{1-8})$, $NH-C(=O)-arilo$, $NH-C(=O)-heteroarilo$, SH, $S-alquilo(C_{1-8})$, SCF_3 , S-bencilo, S-arilo, S-heteroarilo, $S(=O)_2alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2arilo$, $S(=O)_2heteroarilo$, $S(=O)_2OH$, $S(=O)_2O-alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2O-arilo$, $S(=O)_2O-heteroarilo$, $S(=O)_2NH-alquilo(C_{1-8})$, $S(=O)_2NH-arilo$, $S(=O)_2NH-heteroarilo(C_{1-8})$.

55 Los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo por R^1 , R^2 y R^3 (sustituyentes de 1ª generación), que en caso dado están a su vez sustituidos (sustituyentes de 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden de nuevo estar a su vez sustituidos (sustituyentes de 3ª generación). Si, por ejemplo, $R^3 = R^0$, siendo $R^0 = arilo$ (sustituyente de 1ª generación), el arilo puede a su vez estar sustituido, por ejemplo con NHR^0 , siendo $R^0 = alquilo(C_{1-10})$ (sustituyente de 2ª generación). De ello resulta el grupo funcional aril- $NH-alquilo(C_{1-10})$. En este caso, el $alquilo(C_{1-10})$ puede de nuevo estar a su vez sustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3ª generación). De ello resulta entonces en suma el grupo funcional aril- $NH-alquilo(C_{1-10})$ -Cl.

Sin embargo, en una forma de realización preferente, los sustituyentes de 3ª generación no pueden estar de nuevo sustituidos, es decir que en ese caso no existen sustituyentes de 4ª generación.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar de nuevo sustituidos, es decir que en ese caso ya no existen sustituyentes de 3ª generación. Dicho con otras palabras, en esta forma de realización, por ejemplo en el caso de la fórmula general (1), los grupos funcionales para R^0 a R^8 pueden en caso dado estar respectivamente sustituidos, pero los sustituyentes respectivos no pueden estar de nuevo a su vez sustituidos.

En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que representan o portan un grupo arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o que, junto con el átomo o los átomos de carbono o el heteroátomo o los heteroátomos que unen forman, como miembro de anillo o como miembros de anillo, un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. Tanto estos grupos arilo o heteroarilo como los sistemas de anillo aromáticos así formados pueden, en caso dado, estar condensados con cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, es decir con un cicloalquilo(C_{3-10}) tal como ciclopentilo o con un heterociclilo tal como morfolinilo, pudiendo los grupos cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo así condensados estar a su vez en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que representan o portan un grupo cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o que, junto con el átomo o los átomos de carbono o el heteroátomo o los heteroátomos que unen, forman, como miembro de anillo o como miembros de anillo, un anillo, por ejemplo un cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. Tanto estos grupos cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo como los sistemas de anillo alifáticos formados pueden, en caso dado, estar condensados con arilo o heteroarilo, es decir con un arilo como fenilo o con un heteroarilo como piridilo, pudiendo los grupos arilo o heteroarilo así condensados estar a su vez en cada caso sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. Los sistemas de anillo así formados están condensados preferentemente con un arilo y de forma especialmente preferente con fenilo. Si los sustituyentes R^9 y R^{10} forman por ejemplo con el átomo de nitrógeno que los une un piperidinilo, este anillo de piperidinilo puede estar condensado con fenilo para formar tetrahidroisoquinolinilo. En el marco de la presente invención, el símbolo



utilizado en las fórmulas designa un enlace de un grupo correspondiente a la estructura general superior respectiva.

En el sentido de esta invención, se entienden por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Es especialmente preferente el clorhidrato. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebacico, 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. Son especialmente preferentes el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto respectivo, como anión, con como mínimo un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio y especialmente sales (mono)sódicas o (di)sódicas, (mono)potásicas o (di)potásicas, de magnesio o de calcio.

En una forma de realización preferente de la invención, m representa 0.

En una forma de realización también preferente de la invención, n representa 1, 2 o 3.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-8}), O-alquilo(C_{1-8}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-8}), S-alquilo(C_{1-8}), NH(alquilo(C_{1-8})), N(alquilo(C_{1-8}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-8}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-8}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-8}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-7}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, y

R^5 se selecciona de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-8}), O-alquilo(C_{1-8}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-8}), S-alquilo(C_{1-8}), NH(alquilo(C_{1-8})), N(alquilo(C_{1-8}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-8}),

$N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-8}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-8})$, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-7}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Preferentemente

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$; cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, y

- R^5 representa H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$; cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$.

De forma especialmente preferente

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, CN, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , CH_3 u OCH_3 ,

- 30 y R^5 significa H, F, Cl, OCF_3 , SCF_3 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, en particular H, $\text{alquilo}(C_{1-4})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-4})$ y con total preferencia H, CH_3 , OCH_3 .

Preferentemente R^{6a} y R^{6b} significan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, OH, O-metilo u O-etilo, y en especial H, CH_3 u OCH_3 .

- 35 Preferentemente R^7 significa $\text{alquilo}(C_{1-8})$ o heteroalquilo(C_{2-8}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, NO_2 , OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , $\text{alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $O\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $S\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $NH(\text{alquilo}(C_{1-6}))$, $N(\text{alquilo}(C_{1-6}))_2$, $NH\text{-}C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$, $N(C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6}))_2$ o $C(=O)\text{-alquilo}(C_{1-6})$.

- 45 Con especial preferencia, R^7 representa $\text{alquilo}(C_{2-6})$ o heteroalquilo(C_{2-6}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido; fenilo, furilo, tienilo o piridilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , CH_3 y OCH_3 .

- 50 En una forma de realización preferente de la invención, m representa 0, n representa 1, 2, o 3 y R^7 representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

En una forma de realización preferente de la invención, m representa 0, n representa 1 y R^7 representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

En una forma de realización totalmente preferente de la invención, m representa 0, n representa 1 y R⁷ representa fenilo, tienilo o piridilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, SCF₃, CH₃ y OCH₃.

- 5 En otra forma de realización preferente de la invención, m representa 0, n representa 1 o 2 y R⁷ representa alquilo(C₁₋₁₀) o heteroalquilo(C₂₋₁₀), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

- 10 En otra forma de realización preferente de la invención, m representa 0, n representa 1 o 2 y R⁷ representa alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₈) o heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆).

- 15 En otra forma de realización preferente de la invención, m representa 0, n representa 1 o 2 y R⁷ representa alquilo(C₁₋₆) o heteroalquilo(C₂₋₆), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, OCH₃ y CF₃; cicloalquilo(C₃₋₈) o heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, OCH₃ y CF₃.

- 20 Preferentemente, R⁸ se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₁₀) o heteroalquilo(C₂₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, C₁₋₆-alquilo, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida.

- Con especial preferencia, R⁸ se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₄) y O-alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₄) y O-alquilo(C₁₋₄); arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-

- alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₁₀) unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₈) y O-alquilo(C₁₋₈), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₈) y O-alquilo(C₁₋₈), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida.
- 10 Con total preferencia, R⁸ se selecciona de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃ y O-alquilo(C₁₋₈); o fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈) y CN.

Son particularmente preferentes los compuestos del grupo

- | | |
|-------|--|
| 1 | 2-ciclohexil-N-(2-(2-(fenilsulfonil)etil)tio)quinolin-3-il)acetamida; |
| 2 | N-(2-(2-(fenilsulfonil)etil)tio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida; |
| 20 4 | N-(2-(pentiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida; |
| 6 | N-(2-(2-(feniltio)etil)tio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida; |
| 7 | N-(2-(etil)tio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida; |
| 9 | N-(2-(etil)tio)quinolin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida; |
| 11 | N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida; |
| 25 12 | 3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]propionamida; |
| 14 | 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)acetamida; |
| 15 | 3-ciclopentil-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)propionamida; |
| 16 | 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-acetamida; |
| 17 | 3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-propionamida |
| 30 18 | N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida |

o sus sales fisiológicamente compatibles.

Las 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas según la invención, así como en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

- 35 Por tanto, otro objeto de la invención es un medicamento que contiene como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención de fórmula general (1), donde los grupos R¹-R⁸ tienen el significado arriba indicado, y en caso dado uno o varios adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

- Además de al menos un compuesto según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, así como materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y pueden administrarse en forma de medicamentos líquidos, como soluciones para inyección, gotas o jugos, en forma de medicamentos semisólidos, como granulados, pastillas, pellas, parches, cápsulas, apósitos / apósitos en aerosol, o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos dependen de si el medicamento debe administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Preparados adecuados para la administración percutánea son compuestos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un apósito, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel. Las formas de preparación a administrar vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada. Los compuestos según la invención pueden aplicarse también en formas parenterales de depósito de acción prolongada, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio es posible añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos ya conocidos por el técnico en la materia.

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

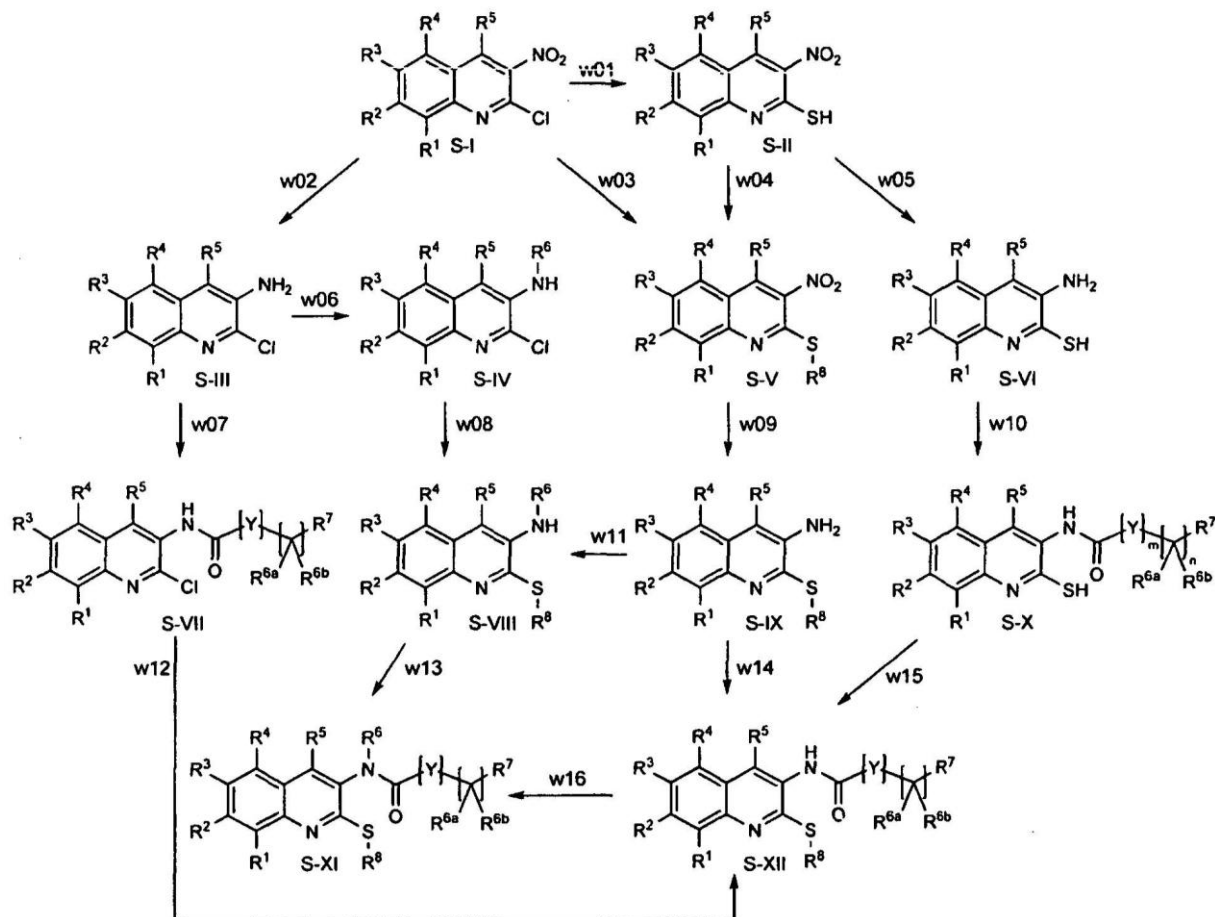
- 55 Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos parcialmente, los canales KCNQ2/3.

- Los medicamentos según la invención son adecuados preferentemente 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; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, discinesias asociadas a la distonía y/o incontinencia urinaria.
- Con especial preferencia, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, y con total preferencia del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.
- De forma especialmente preferente, los medicamentos según la invención son adecuados además para el tratamiento de la epilepsia.
- Otro objeto de la invención consiste en la utilización de como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos parcialmente, los canales KCNQ2/3.
- Preferentemente se utiliza como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, discinesias asociadas a la distonía y/o incontinencia urinaria.
- Con especial preferencia se utiliza al menos una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, con total preferencia del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.
- También es especialmente preferente la utilización de como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
- Otro objeto de la invención es como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos parcialmente, los canales KCNQ2/3.
- Otro objeto de la invención es como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, crónico, neuropático, muscular e inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, discinesias asociadas a la distonía y/o incontinencia urinaria.
- Se prefiere especialmente como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor, con total preferencia del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.
- También se prefiere especialmente como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de la epilepsia.
- La eficacia contra el dolor se puede demostrar por ejemplo en el modelo de Bennett o de Chung (Bennett, G.J. y Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363). 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 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas según la invención presentan preferentemente un valor EC_{50} de como máximo 10 μM o como máximo 5 μM , preferentemente como máximo 3 μM o como máximo 2 μM , con mayor preferencia como máximo 1,5 μM o como máximo 1 μM , con mayor preferencia como máximo 0,8 μM o como máximo 0,4 μM y especialmente como máximo 0,3 μM o como máximo 0,2 μM . El técnico en la materia conoce métodos para determinar el valor EC_{50} . La determinación del valor EC_{50} se realiza preferentemente por fluorometría y con especial preferencia como se describe en "Experimentos farmacológicos".
- Otro objeto de la invención son procedimientos para la producción de las 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas según la invención.

Las sustancias químicas y los reactivos empleados en las reacciones descritas a continuación pueden obtenerse comercialmente o prepararse en cada caso mediante métodos usuales ya conocidos por el técnico en la materia.

Procedimientos de producción generales

Esquema 1:



5

En el paso **w01**, la 2-haloquinolina **S-I**, donde X representa preferentemente F o cloro, puede primero transformarse, por métodos conocidos del técnico en la materia, por ejemplo por sustitución con tiol, por ejemplo con 3-mercaptopropanoato de etilo, en el tioéter correspondiente, que a continuación puede disociarse para obtener el tiol **S-II**, en caso dado en presencia de un ácido o una base.

- 10 En los pasos **w02**, **w05** y **w09**, los grupos nitro de los compuestos **S-I**, **S-II** y **S-V** pueden transformarse, por métodos de reducción conocidos del técnico en la materia, por ejemplo en presencia de metales en solución ácida o por hidrogenación catalítica, en las aminas correspondientes **S-III**, **S-VI** y **S-IX**.

- 15 En los pasos **w07**, **w10**, **w13** y **w14**, las aminas **S-III**, **S-VI**, **S-VIII** y **S-IX** pueden transformarse en las amidas correspondientes **S-VII**, **S-IX**, **S-XI** y **S-XII**. Esto puede lograrse por ejemplo en cada caso mediante reacción con un cloruro de ácido $R^7-C(=O)-Cl$ por conocidos del técnico en la materia, en caso dado en presencia de una base, o mediante una reacción con un ácido $R^7-C(=O)-OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU o CDI, en caso dado añadiendo una base.

- 20 En los pasos **w04** y **w15**, los tioles **S-II** y **S-X** pueden transformarse en los tioéteres correspondientes **S-V** y **S-XII** mediante métodos conocidos del técnico en la materia. Los tioles **S-II** y **S-X** pueden por ejemplo en cada caso alcoholarse empleando el haluro de alquilo R^8-Hal , en caso dado en presencia de una base.

En los pasos **w03**, **w08** y **w12** pueden formarse los tioéteres **S-V**, **S-VIII** y **S-XII** partiendo de las 2-haloquinoleinas **S-I**, **S-IV** y **S-VII**, donde X representa en cada caso halógeno, preferentemente flúor o cloro, mediante métodos conocidos del técnico en la materia, por ejemplo en cada caso por una alcoholación con el tiol R^8-SH correspondiente en una sustitución ipso, en caso dado en presencia de una base.

En los pasos **w06** y **w11**, las aminas primarias **S-III**, **S-IX** pueden transformarse en los compuestos **S-IV** y **S-VIII** por métodos conocidos del experto en la materia, por ejemplo por aminación reductora con los aldehídos y cetonas correspondientes añadiendo un agente reductor adecuado.

- 5 En el paso **w16**, la amida **S-XII** puede N-alcoholarse para obtener el compuesto **S-XI** mediante métodos conocidos por el técnico en la materia utilizando agentes de alcoholación adecuados, en caso dado en presencia de una base.

- 10 Los métodos con los que está familiarizado el técnico en la materia para la realización de los pasos de reacción **w01** a **w16** se desprenden de las obras básicas de química orgánica, por ejemplo J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6ª edición, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, partes A y B, Springer, 5ª edición, 2007; Autorenkollektiv, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons. Además, las bases de datos de uso corriente, como la base de datos Reaxys® de la firma Elsevier, Amsterdam, NL o la base de datos SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, US, pueden emitir otros métodos y referencias bibliográficas.

Descripción de los ejemplos de síntesis

Abreviaturas

15	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso(a)
	salmuera	solución ac. sat. de NaCl
	BuLi	n-butil-litio
	d	días
20	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EE	acetato de etilo
	sat.	saturado(a)
25	h	hora(s)
	conc.	concentrado(a)
	sol.	solución
	m/z	relación masa:carga
	M	molar
30	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	EM	espectrometría de masas
	N/A	no disponible
35	NEt ₃	triethylamina
	RG	retigabina
	TA	temperatura ambiente 23 ± 7°C
	CC	cromatografía en columna de gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
40	rv	relación volumétrica

- 45 Todas las sustancias de partida no descritas explícitamente son comerciales (pueden buscarse proveedores por ejemplo en la Symyx® Available Chemicals Database de la firma MDL, San Ramon, US), o su síntesis ya ha sido descrita con exactitud en la bibliografía especializada (pueden buscarse instrucciones de experimentos por ejemplo en la base de datos Reaxys® de la firma Elsevier, Amsterdam, NL), o bien pueden prepararse según los métodos conocidos del técnico en la materia.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna (CC) se empleó gel de sílice 60 (0,040 - 0,063 mm).

La caracterización analítica de todos los productos intermedios y ejemplos de compuestos se realizó mediante espectroscopía ¹H-NMR. Adicionalmente se realizaron análisis por espectrometría de masas (EM, indicación m/z para [M+H]⁺) para todos los ejemplos de compuestos y productos intermedios seleccionados.

50 Síntesis de productos intermedios

Síntesis del producto intermedio VA01: 2-(fenilsulfonil)etanotiol

a) Síntesis de etanotiolato de S-2-(fenilsulfonil)etilo

Una solución de 10,0 g (48,9 mmol) de (2-cloroetilsulfonil)benceno en benceno (180 ml) se mezcló con 3,6 ml (25,8 mmol) de NEt_3 y 3,5 ml (49,0 mmol) de ácido tioacético y a continuación se calentó durante 3 h a 80°C. Después se diluyó con EE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 11,6 g (47,5 mmol, 97%) de etanotiolato de S-2-(fenilsulfonil)etilo, que se utilizaron en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

b) Síntesis de 2-(fenilsulfonil)etanotiol

Una solución de 11,6 g (47,5 mmol) de etanotiolato de S-2-(fenilsulfonil)etilo en ácido clorhídrico metanólico al 10% se calentó durante 24 h a 80°C. A continuación se concentró en vacío. El residuo se recogió con EE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 9,0 g (44,5 mmol, 94%) de 2-(fenilsulfonil)etanotiol, que se utilizaron en la reacción posterior sin ninguna purificación.

Síntesis del producto intermedio VB01: 3-nitro-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-quinolina

Una solución de 1,21 g (5,8 mmol) de 2-cloro-3-nitroquinolina en THF (30 ml) se mezcló sucesivamente con 1,76 g (8,7 mmol) de producto intermedio VA01 y 0,98 g (8,7 mmol) de terc-butolato de potasio y se agitó durante 16 h a TA. Después, la solución de reacción se diluyó con EE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Mediante cristalización (DCM/hexano) se obtuvieron 539 mg (1,4 mmol, 25%) de 3-nitro-2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)quinolina.

Síntesis del producto intermedio VC01: 2-(2-(fenilsulfonil)etiletio)quinolin-3-amina

Una solución de 700 mg (1,87 mmol) de producto intermedio VB01 en MeOH (10 ml) se mezcló con 290 mg (5,2 mmol) de hierro en polvo y se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron, gota a gota, 3,7 ml de ácido clorhídrico conc., manteniendo la temperatura a 0-5°C. Luego se calentó durante 3 h a 70°C y, después de enfriar la solución de reacción a TA, se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró en vacío y se ajustó a pH básico con una sol. ac. de NaHCO_3 . Después se extrajo con EE y la fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Mediante CC (EE/hexano 4:1) se obtuvieron 341 mg (0,99 mmol, 53%) de 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)quinolin-3-amina.

Síntesis del producto intermedio VC05: 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina

a) Síntesis de ácido 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

A una solución de 1,9 ml (11 mmol) de DIPEA en THF (77 ml) se añadieron gota a gota, a - 78°C, 11 ml de BuLi (1M en hexano). Después de agitar durante 30 min a - 78°C, se añadió una solución de 2,31 g (10 mmol) de 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolina en THF (30 ml) y se agitó durante otros 30 min a - 78°C. Luego se vertió la solución de reacción sobre CO_2 sólido finamente repartido. Después de calentar a TA se retiró el THF en su mayor parte en vacío. A continuación se mezcló con una sol. ac. de NaOH 1M y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 2,12 g (7,7 mmol, 71%) de ácido 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico, que se utilizaron en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

b) Síntesis de 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina

Una solución de 1,4 g (5 mmol) de ácido 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico en benceno (500 ml) se mezcló a TA con 20,6 g (75 mmol) de difenilfosforilazida y a continuación se calentó durante 5 h a 90°C. A continuación se concentró en vacío y el residuo se recogió con THF (80 ml). Esta solución se mezcló con una sol. ac. de LiOH 4N (30 ml) y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Mediante (hexano/EE 9:1) del residuo se obtuvieron 310 mg (1,3 mmol, 26%) de 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina.

Síntesis del producto intermedio VC06: 2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-amina

a) Síntesis de 2-(2-cloro-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una solución de 2,7 g (6,9 mmol) de N-(2-acetilfenil)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-acetamida en DMF (27 ml) se mezcló con 1,4 g (10,4 mmol) de K_2CO_3 y se calentó durante 16 h a 60°C. Después de enfriar a TA, se ajustó a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico 2N. El precipitado formado se aspiró y se secó en vacío a 70°C. El residuo se mezcló con 9 ml (97 mmol) de POCl_3 . Esta solución se calentó durante 2 h a 100°C y a continuación se agitó otras 16 h a TA. Después se mezcló con tolueno y se concentró en vacío. Se repitió este proceso, obteniéndose como residuo 2,13 g (5,5 mmol, 79%) de 2-(2-cloro-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona, que se utilizaron en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

b) Síntesis de 2-(2-(etiltilio)-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona

- Una solución de 2,1 g (5,1 mmol) de 2-(2-cloro-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona en DMF (36 ml) se mezcló sucesivamente con 2,1 g (15,4 mmol) de K_2CO_3 y 760 μ l (10,3 mmol) de etanotiol. A continuación se calentó durante 16 h a 60°C. Luego se añadieron de nuevo 2,1 g (15,4 mmol) de K_2CO_3 y 760 μ l (10,3 mmol) de etanotiol y se calentó nuevamente durante 16 h a 50°C. Después de enfriar a TA, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EE. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. Como residuo se obtuvieron 1,7 g (4,0 mmol, 78%) de 2-(2-(etiltilio)-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona, que se utilizaron en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

c) Síntesis de 2-(etiltilio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina

- Una solución de 1,67 g (4,0 mmol) de 2-(2-(etiltilio)-4-metilquinolin-3-il)isoindolin-1,3-diona y 0,5 g (8,0 mmol) de hidrato de hidrazina en EtOH (60 ml) se calentó durante 4 h a 70°C y a continuación se agitó durante 16 h a TA. Luego, la solución de reacción se extrajo con EE (2 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. Tras CC (hexano/EE 3:1) con el residuo se obtuvieron 656 mg (2,3 mmol, 57%) de 2-(etiltilio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina.

15 Síntesis de otros productos intermedios

La síntesis de otros productos intermedios se realizó según el procedimiento ya descrito. En la Tabla 1 se indica qué compuesto se produjo según qué procedimiento. Para el técnico en la materia será evidente qué eductos y reactivos se emplearon en cada caso.

Tabla 1

Producto intermedio	Denominación química	Producción análoga al producto intermedio	Rendimiento [%]
VB02	3-nitro-2-(pentiltio)quinolina	VB01	75
VC02	2-(pentiltio)quinolin-3-amina	VC01	78
VC03	2-(2-(feniltio)etiltilio)quinolin-3-amina	VC01	63
VC04	2-(etiltilio)quinolin-3-amina	VC01	55

20 Síntesis de ejemplos de compuestos**Síntesis del ejemplo de compuesto 3:****3-ciclohexil-N-(2-(2-(fenilsulfonil)etiltilio)quinolin-3-il)propanoamida**

- Una solución de 250 mg (0,73 mmol) del producto intermedio VC01 en DCM (4 ml) se mezcló con 255 μ l (2,6 mmol) de DIPEA y se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron 128 mg (0,73 mmol) de cloruro de 3-ciclohexilpropionilo. Luego se agitó la solución de reacción durante 16 h a TA y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con una sol. ac. sat. de Na_2CO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Mediante CC (EE/hexano 4:1) se obtuvieron 162 mg (0,34 mmol, 46%) de 3-ciclohexil-N-(2-(2-(fenilsulfonil)etiltilio)quinolin-3-il)propanoamida. EM: m/z 483,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 10:**30 N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida***a) Síntesis de N-(2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida*

- Una solución de 493 mg (2 mmol) de 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-amina (VC05) en DCM (14 ml) se mezcló a 0°C sucesivamente con 373 μ l (4 mmol) de DIPEA y 385 mg (2,4 mmol) de cloruro de 2-(tiofen-2-il)acetilo. Después de agitar durante 16 h a TA, se diluyó con DCM. A continuación se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Tras CC (hexano/EE 19:1) del residuo se obtuvieron 321 mg (0,87 mmol, 44%) de N-(2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida.

b) Síntesis de N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida

- Una solución de 300 mg (0,81 mmol) de N-(2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida en DMF (6 ml) se mezcló con 331 mg (2,4 mmol) de K_2CO_3 y 40 mg (1,6 mmol) de etanotiol y se calentó durante 16 h a 60°C. Luego se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante

Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante CC (hexano/EE 9:1) del residuo se obtuvieron 242 mg (0,6 mmol, 74%) de N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida. EM: m/z 397,1 [M+H]⁺.

**Síntesis del ejemplo de compuesto 13:
2-ciclohexil-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)-acetamida**

- 5 Una suspensión de 427 mg (3 mmol) de ácido 2-ciclohexilacético en DCM (45 ml) se mezcló a 0°C con 760 mg (6 mmol) de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF (100 µl). Después de agitar durante 4 h a TA, se concentró en vacío. El residuo se recogió con dioxano (30 ml) y se mezcló con 670 mg (8 mmol) de NaHCO₃. Después de agitar durante 5 min a TA, se añadieron 408 mg (2 mmol) de 2-(etiltio)quinolin-3-amina (VC04). Después de agitar durante 16 h a TA, la solución de reacción se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante CC (hexano/EE 19:1) del residuo se obtuvieron 397 mg (1,0 mmol, 51%) de 2-ciclohexil-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)-acetamida. EM: m/z 329,2 [M+H]⁺.

Síntesis de otros ejemplos de compuestos

- 15 La síntesis de otros ejemplos de compuestos se realizó según el procedimiento ya descrito. En la Tabla 2 se indica qué compuesto se produjo según qué procedimiento. Para el técnico en la materia será evidente qué eductos y reactivos se emplearon en cada caso.

Tabla 2

Ej.	Denominación química	Produc. análoga ej.	Rendimiento [%]	EM m/z [M+H] ⁺
1	2-ciclohexil-N-(2-(2-(fenilsulfonyl)-etiltio)quinolin-3-il)acetamida	3	51	469,2
2	N-(2-(2-(fenilsulfonyl)-etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida	3	73	469,1
4	N-(2-(pentiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida	3	20	371,1
6	N-(2-(2-(feniltio)etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida	3	71	437,1
7	N-(2-(etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida	3	60	329,1
9	N-(2-(etiltio)quinolin-3-il)-3,3-dimetilbutanoamida	3	60	303,1
11	N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida	10	31 (en 2 etapas)	371,1
12	3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-propionamida	10	38 (en 2 etapas)	397,1
14	2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)acetamida	13	28	341,2
15	3-ciclopentil-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)propionamida	13	56	329,2
16	2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-il]acetamida	10	6 (en 2 etapas)	409,1
17	3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-propionamida	3	18	411,2
18	N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	3	24	411,1

Experimentos farmacológicos

- 20 **Ensayo de fluorescencia utilizando un 'voltage sensitive dye' (colorante sensible al voltaje)**

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

Antes de la siembra para las mediciones, las células se lavan con un tampón 1 x DPBS sin Ca²⁺/Mg²⁺ (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprenden 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 CASYTM 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 CorningTM CellBINDTM (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates - microplacas planas de poliestireno negro y fondo claro, #3340). Después 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, 5% CO₂ y una humedad del aire del 95%.

El colorante fluorescente sensible a la tensión del Membrane Potential Assay Kit (kit de ensayo de potencial de membrana) (RedTM Bulk format part R8123 para FLIPR, MDS Analytical TechnologiesTM) se prepara disolviendo el contenido de un recipiente *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* en 200 ml de tampón extracelular (tampón ES, NaCl 120 mM, KCl 1 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM; pH 7,4). Después de retirar el medio 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.

Las mediciones de fluorescencia se llevan a cabo con un instrumento BMG Labtech FLUOstarTM o BGM Labtech NOVOstarTM o BMG Labtech POLARstarTM (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 así se determina el valor de fluorescencia F₁ 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 F₂, en este caso en el momento del pico de fluorescencia.

Para el cálculo, la intensidad de fluorescencia F₂ se compara con la intensidad de fluorescencia F₁ y a partir de ahí se determina la actividad agonista del compuesto objetivo sobre el canal de potasio. Para ello, F₂ y F₁ se calculan de la siguiente manera:

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

Para determinar si una sustancia tiene actividad agonista se puede comparar por ejemplo $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de

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

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

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

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

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

Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ también se puede deducir una actividad agonista de un compuesto de objetivo cuando con la dosificación creciente del compuesto de objetivo se observa un aumento de

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

. Los cálculos de los valores EC₅₀ se realizan con ayuda del software 'Prism v4.0' (GraphPad Software™).

5 Ensayo de formalina, ratón

El ensayo de formalina (Dubuisson, D y Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo para el dolor agudo y el dolor crónico. Mediante una inyección única de formalina en la parte dorsal de una pata trasera se induce una reacción nociceptiva bifásica en animales de experimentación con libertad de movimiento, que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento claramente diferenciables entre sí. La reacción tiene dos fases: fase 1 = reacción inmediata (duración hasta 10 min; sacudidas de la pata, lametones), fase 2 = reacción tardía (tras una fase de reposo; también sacudidas de la pata, lametones; duración hasta 60 min). La 1ª fase refleja una estimulación directa de los nocisensores periféricos con una gran entrada nociceptiva espinal (fase de dolor agudo); la 2ª fase refleja una hipersensibilización espinal y periférica (fase de dolor crónico). En las investigaciones aquí presentadas se evaluó el componente de dolor crónico (fase 2).

La formalina se inyecta en un volumen de 20 µl y con una concentración de un 1% vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal. Los cambios específicos de comportamiento, como levantamientos, sacudidas o lametones de la pata (calificación 3, Dubuisson y Dennis, 1977) se observan y se registran durante el intervalo de tiempo de 21 a 24 min después de la inyección de la formalina. El comportamiento de los animales tras la administración de la sustancia (n = 10 por dosificación de sustancia) se comparó con un grupo de control, al que se administró vehículo (n=10).

En base a la cuantificación del comportamiento relativo al dolor, el efecto de la sustancia en el ensayo de formalina se determinó como porcentaje de cambio en relación con el control. Los cálculos de la ED₅₀ (ED₅₀ = dosis media eficaz) se realizaron mediante análisis por regresión según el método de Litchfield y Wilcoxon (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113). El momento de la administración del compuesto antes de la inyección de formalina fue de 5 min en la administración intravenosa y de 30 min en la administración oral.

Datos farmacológicos

En la Tabla 3 se resumen los resultados de los modelos farmacológicos arriba descritos.

Tabla 3

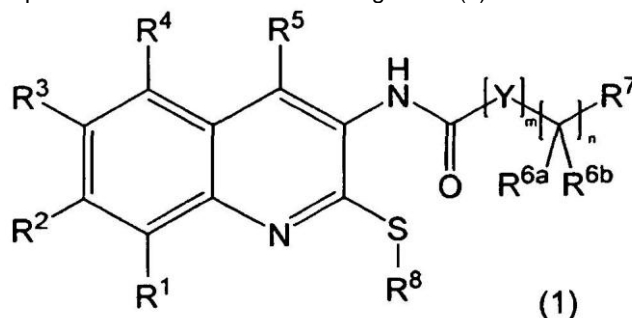
Ej. nº	Fluorometría EC50 [nM]	Fluorometría % eficacia (retigabina = 100%)	Ensayo de formalina, ratón IV efecto @ dosis [mg/kg]
1	253	80	
2	67	80	
3	174	97	
4	107	60	
6		25	
7	156	93	24% @ 1
9	414	142	
10	1.153	57	
11		35	
12	5.024	62	
13	150	101	
14	204	179	
15	82	143	17% @ 1

ES 2 436 365 T3

16	647	66	
17	66	107	90% @ 0,68
18	94	140	43% @ 1

REIVINDICACIONES

1. 3-amino-2-mercaptoquinolinas sustituidas de fórmula general (1)



donde

m representa 0 o 1 y

n representa un número entero entre 0 y 4,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^{6a}, R^{6b}$ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-10}), O-alquilo(C_{1-10}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), S-alquilo(C_{1-10}), NH(alquilo(C_{1-10}))), N(alquilo(C_{1-10}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-10}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

R^5 representa H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-10}), O-alquilo(C_{1-10}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), S-alquilo(C_{1-10}), NH(alquilo(C_{1-10}))), N(alquilo(C_{1-10}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-10}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-10}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

Y representa O o NR^9 , donde R^9 representa H o alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido,

R^7 representa alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; con la condición de que, cuando R^7 es heterociclilo, el enlace del heterociclilo a la estructura general superior pueda realizarse mediante un átomo de carbono del heterociclilo, realizándose el enlace del heterociclilo a la estructura general superior preferentemente mediante un átomo de carbono del heterociclilo, y con la condición de que, cuando R^7 significa arilo o heteroarilo, la suma de n y m sea mayor o igual que 1;

R^8 se selecciona entre el grupo consistente en alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida;

donde "alquilo sustituido", "heteroarilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" significan el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada caso, independientemente entre sí, por F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , =O, =NH, =C(NH_2)₂, NO_2 , R^0 , C(=O)H, C(=O) R^0 , CO_2H , C(=O)OR⁰, CONH₂, C(=O)NHR⁰, C(=O)N(R⁰)₂, OH, OR⁰, -O-(alquilo(C_{1-8}))-O-, O-C(=O)-R⁰, O-C(=O)-O-R⁰, O-(C(=O)-NH-R⁰), O-C(=O)-N(R⁰)₂, O-S(=O)₂-R⁰, O-S(=O)₂OH, O-S(=O)₂OR⁰, O-S(=O)₂NH₂, O-S(=O)₂NHR⁰, O-S(=O)₂N(R⁰)₂, NH₂, NH-R⁰, N(R⁰)₂, NH-C(=O)-R⁰, NH-C(=O)-O-R⁰, NH-C(=O)-O-NH₂, NH-C(=O)-NH-R⁰, NH-C(=O)-N(R⁰)₂, NR⁰-C(=O)-R⁰, NR⁰-C(=O)-O-R⁰, NR⁰-C(=O)-NH₂, NR⁰-C(=O)-NH-R⁰, NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂, NH-S(=O)₂OH, NH-S(=O)₂R⁰, NH-S(=O)₂OR⁰, NH-S(=O)₂NH₂, NH-S(=O)₂NHR⁰, NH-S(=O)₂N(R⁰)₂, NR⁰-S(=O)₂OH, NR⁰-S(=O)₂R⁰, NR⁰-S(=O)₂OR⁰, NR⁰-S(=O)₂NH₂, NR⁰-S(=O)₂NHR⁰, NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂, SH, SR⁰, S(=O)R⁰, S(=O)₂R⁰, S(=O)₂H, S(=O)₂OH, S(=O)₂OR⁰, S(=O)₂NH₂, S(=O)₂NHR⁰, S(=O)₂N(R⁰)₂;

donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" significan el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en cada caso, independientemente entre sí, por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, R^0 , C(=O)H, C(=O)R⁰, CO_2H , C(=O)OR⁰, CONH₂, C(=O)NHR⁰, C(=O)N(R⁰)₂OH, OR⁰, -O-(alquilo(C_{1-8}))-O-, O-C(=O)-R⁰, O-C(=O)-

O-R⁰, O-(C=O)-NH-R⁰, O-C(=O)-N(R⁰)₂, O-S(=O)₂-R⁰, O-S(=O)₂OH, O-S(=O)₂OR⁰, O-S(=O)₂NH₂, O-S(=O)₂NHR⁰, O-S(=O)₂N(R⁰)₂, NH₂, NH-R⁰, N(R⁰)₂, NH-C(=O)-R⁰, NH-C(=O)-O-R⁰, NH-C(=O)-NH₂, NH-C(=O)-NH-R⁰, NH-C(=O)-N(R⁰)₂, NR⁰-C(=O)-R⁰, NR⁰-C(=O)-O-R⁰, NR⁰-C(=O)-NH₂, NR⁰-C(=O)-NH-R⁰, NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂, NH-S(=O)₂OH, NH-S(=O)₂R⁰, NH-S(=O)₂OR⁰, NH-S(=O)₂NH₂, NH-S(=O)₂NHR⁰, NH-S(=O)₂N(R⁰)₂, NR⁰-S(=O)₂OH, NR⁰-S(=O)₂R⁰, NR⁰-S(=O)₂OR⁰, NR⁰-S(=O)₂NH₂, NR⁰-S(=O)₂NHR⁰, NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂SH, SR⁰S(=O)₂R⁰, S(=O)₂R⁰, S(=O)₂OH, S(=O)₂OR⁰, S(=O)₂NH₂, S(=O)₂NHR⁰, S(=O)₂N(R⁰)₂, y

donde R⁰ representa alquilo(C₁₋₁₀) o heteroalquilo(C₂₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida;

en forma de compuestos libres o de sales de ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

2. Mercaptoquinolinas según la reivindicación 1, caracterizadas porque si R⁷ significa heterociclilo, el enlace del heterociclilo a la estructura general superior se realiza mediante un átomo de carbono del heterociclilo.

3. Mercaptoquinoleínas según la reivindicación 1 ó 2, caracterizadas porque en el caso de los sustituyentes de "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" o "cicloalquilo" éstos se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, =O, alquilo(C₁₋₈), arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈); CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)arilo, C(=O)heteroarilo, CO₂H, C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-arilo, C(=O)O-heteroarilo, CONH₂, C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, C(=O)NH-arilo, C(=O)N(arilo)₂, C(=O)NH-heteroarilo, C(=O)N(heteroarilo)₂, C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))(arilo), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))(heteroarilo), C(=O)N(heteroarilo)(arilo), OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, -O-(alquilo(C₁₋₈))-O-, O-(alquilo(C₁₋₈))-OH, O-(alquilo(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈), O-bencilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)arilo, O-C(=O)heteroarilo, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), NH-C(=O)-arilo, NH-C(=O)-heteroarilo, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S-bencilo, S-arilo, S-heteroarilo, S(=O)₂alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂arilo, S(=O)₂heteroarilo, S(=O)₂OH, S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-arilo, S(=O)₂O-heteroarilo, S(=O)₂NH-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂NH-arilo y S(=O)₂NH-heteroarilo(C₁₋₈) y

los sustituyentes de "arilo" o "heteroarilo" se seleccionan de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, C₁₋₈-alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀), heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈); CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)arilo, C(=O)heteroarilo, CO₂H, C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-arilo, C(=O)O-heteroarilo, CONH₂, C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, C(=O)NH-arilo, C(=O)N(arilo)₂, C(=O)NH-heteroarilo, C(=O)N(heteroarilo)₂, C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))(arilo), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))(heteroarilo), C(=O)N(heteroarilo)(arilo), OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, -O-(alquilo(C₁₋₈))-O-, O-(alquilo(C₁₋₈))-OH, O-(alquilo(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈), O-bencilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)arilo, O-C(=O)heteroarilo, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), NH-C(=O)-arilo, NH-C(=O)-heteroarilo, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S-bencilo, S-arilo, S-heteroarilo, S(=O)₂alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂arilo, S(=O)₂heteroarilo, S(=O)₂OH, S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-arilo, S(=O)₂O-heteroarilo, S(=O)₂NH-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂NH-arilo, S(=O)₂NH-heteroarilo(C₁₋₈).

4. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ y C(=O)-alquilo(C₁₋₆), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ y C(=O)-alquilo(C₁₋₆); cicloalquilo(C₃₋₆) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, SH, SCF₃, NH₂, alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), NH(alquilo(C₁₋₆)), N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), N(C(=O)-alquilo(C₁₋₆))₂ o C(=O)-alquilo(C₁₋₆), y

- 5 R^5 representa H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-6}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-6}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-6}))₂ y C(=O)-alquilo(C_{1-6}); cicloalquilo(C_{3-6}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-6}))₂ y C(=O)-alquilo(C_{1-6}).
- 10 5. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, CN, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , CH_3 u OCH_3 y R^5 significa H, F, Cl, OCF_3 , SCF_3 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}) o S-alquilo(C_{1-6}).
- 15 6. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque R^{6a} y R^{6b} representan en cada caso, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, OH, O-metilo u O-etilo.
- 20 7. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque R^7 representa alquilo(C_{2-6}) o heteroalquilo(C_{2-6}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido; cicloalquilo(C_{3-8}) o heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido; fenilo, furilo, tienilo o piridilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados en cada caso, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , CH_3 y OCH_3 .
- 25 8. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque m representa 0, n representa 1 y R^7 representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 30 9. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque m representa 0, n representa 1 o 2 y R^7 representa alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 35 10. Mercaptoquinolinas según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque R^8 se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo(C_{1-8}) o heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , alquilo(C_{1-4}) y O-alquilo(C_{1-4}); cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , alquilo(C_{1-4}) y O-alquilo(C_{1-4}); arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-6}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-6}); arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , SH, SCF_3 , NH_2 , alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, NH-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), N(C(=O)-alquilo(C_{1-6}))₂ o C(=O)-alquilo(C_{1-6}); cicloalquilo(C_{3-10}) unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o heteroalquilo(C_{2-8}), saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , alquilo(C_{1-8}) y O-alquilo(C_{1-8}), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida; o arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , alquilo(C_{1-8}) y O-alquilo(C_{1-8}), pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo ser en cada caso lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida.
- 50 11. Mercaptoquinolinas según la reivindicación 1, seleccionadas de entre el grupo
- 55 1 2-ciclohexil-N-(2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)quinolin-3-il)acetamida;
2 N-(2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida;

- 4 N-(2-(pentiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida;
6 N-(2-(2-(feniltio)etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida;
7 N-(2-(etiltio)quinolin-3-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida;
9 N-(2-(etiltio)quinolin-3-il)-3,3-dimetilbutanoamida;
5 11 N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
12 3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]propionamida;
14 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)acetamida;
15 3-ciclopentil-N-(2-etilsulfanil-quinolin-3-il)propionamida;
16 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-acetamida;
10 17 3-ciclopentil-N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-propionamida
18 N-[2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida
o sus sales fisiológicamente compatibles.
12. Medicamento que contiene como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina según una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un único estereoisómero o de mezcla, de compuestos libres y/o de sales fisiológicamente compatibles, así como en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
15
13. Utilización de como mínimo una 3-amino-2-mercaptoquinolina según una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un único estereoisómero o de mezcla, del compuesto libre y/o de sales fisiológicamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, epilepsia, estados de ansiedad, dependencia, manías, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, discinesias asociadas a la distonía y/o incontinencia urinaria.
20
14. 3-amino-2-mercaptoquinolina sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un único estereoisómero o de mezcla, del compuesto libre y/o de sales fisiológicamente compatibles para su utilización en el tratamiento del dolor, epilepsia, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, discinesias asociadas a la distonía y/o incontinencia urinaria.
25