

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 371**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10708140 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2406224**

54 Título: **2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

12.03.2009 EP 09003604

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

11.08.2014

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

KÜHNERT, SVEN;

MERLA, BEATRIX;

KLESS, ACHIM;

BAHRENBERG, GREGOR y

SCHRÖDER, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 484 371 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

2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3

La presente invención se refiere a 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para la producción de medicamentos.

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

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

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 de dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular (Nielsen y col., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en particular de dolor neuropático e inflamatorio.

Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es un objetivo adecuado para la terapia de muchas otras afecciones, por ejemplo migraña (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).

En el estado actual de la técnica se conocen derivados de piridina sustituidos (WO 2006/092143), derivados de naftiridina sustituidos (WO 2009/018466), derivados de quinazolinona (WO 2004/058704), derivados heteroarilo sustituidos (WO 01/010380) y derivados heteroarilo que contienen nitrógeno (WO 2006/051311), que presentan afinidad por el receptor KCNQ.

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

Por ejemplo, puede resultar ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medio acuoso o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden tener un efecto beneficioso en la biodisponibilidad oral o pueden modificar el perfil FC/FD (farmacocinético/farmacodinámico), lo que puede conducir, por ejemplo, a una duración del efecto más ventajosa.

También se debe valorar una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras que intervienen en la absorción y eliminación de medicamentos como una indicación de una mejor biodisponibilidad y en todo caso menor interacción medicamentosa. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen en la descomposición y eliminación de medicamentos también deberían ser lo más pequeñas posible, ya que estos resultados de prueba también indican que en todo caso se han de esperar muy pocas o absolutamente ninguna interacción de medicamento.

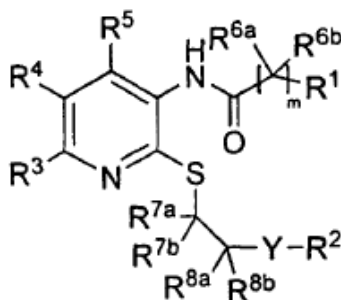
También puede resultar ventajoso que los compuestos presenten una alta selectividad con respecto a otros receptores de la familia KCNQ (especificidad), por ejemplo con respecto a KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta especificidad puede tener un efecto favorable en el perfil de efectos secundarios. Por ejemplo, es sabido que compuestos que (también) se unen a KCNQ1 implican un alto riesgo de efectos secundarios cardíacos, por lo que puede ser deseable una alta selectividad con respecto a KCNQ1. No obstante también puede resultar ventajosa una alta selectividad con respecto a otros receptores. Una baja afinidad por el canal de iones hERG o por el canal de iones de calcio de tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) puede resultar ventajosa, ya que estos receptores están relacionados con la aparición de efectos secundarios cardíacos. En suma, una mayor selectividad con respecto a la unión con otras proteínas endógenas (es decir, por ejemplo receptores o enzimas) puede conducir a un mejor perfil de efectos secundarios y, con ello, a una mayor tolerancia.

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

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

Sorprendentemente se ha comprobado que las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas de fórmula general (1), mostrada más abajo, son adecuadas para el tratamiento del dolor. Además se ha comprobado sorprendentemente que las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas de la fórmula general (1) mostrada más abajo también presentan una excelente afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3, por lo que son adecuadas para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3. Las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal de K^+ KCNQ2/3.

Un objeto de la invención son 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas de fórmula general (1)



(1)

donde

m representa 0, 1, 2 o 3;

R^1 representa alquilo(C_{1-6}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

con la condición de que, cuando R^1 represente heterociclilo, la unión del heterociclilo con la estructura general superior tenga lugar a través de un átomo de carbono del heterociclilo;

R^2 representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

Y se selecciona de entre el grupo consistente en $-(CR^{9a}R^{9b})-$, $S(=O)_2$, $S(=O)$, $-S-$, $-O-$, $C(=O)$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} 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_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}).

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), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; cicloalquilo(C₃₋₇) o heterociclo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

- 5 pudiendo formar R^{7a} con R^{8a} un grupo cicloalquilo(C₃₋₇), que puede ser saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

donde la expresión "sustituido con alquilo" significa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

- donde las expresiones "sustituido con heterociclo" y "sustituido con cicloalquilo" significan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; =O; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

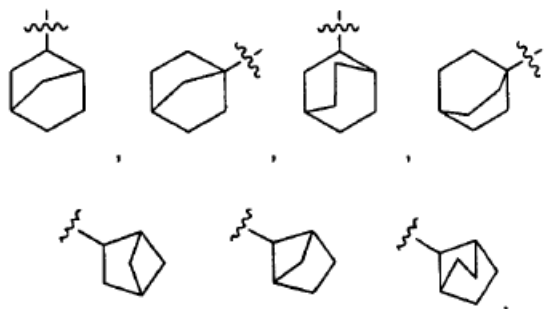
- donde las expresiones "sustituido con arilo" y "sustituido con heteroarilo" significan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); o heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; 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(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

- 45 en forma de compuestos libres o de sales de ácidos o bases fisiológicamente tolerables.

En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo" o "alquilo(C₁₋₁₀)", "alquilo(C₁₋₈)", "alquilo(C₁₋₆)", "alquilo(C₁₋₄)", "alquilo(C₂₋₁₀)", "alquilo(C₂₋₈)" y "alquilo(C₄₋₁₀)" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos insaturados o saturados acíclicos, que pueden ser lineales o ramificados y no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple, de 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, 2 a 10, 2 a 8 o 4 a 10 átomos de C, respectivamente, es decir alcanilos(C₁₋₁₀), alquenos(C₂₋₁₀) y alquinos(C₂₋₁₀), o alcanilos(C₁₋₈), alquenos(C₂₋₈) y alquinos(C₂₋₈), o alcanilos(C₁₋₆), alquenos(C₂₋₆) y alquinos(C₂₋₆), o alcanilos(C₁₋₄), alquenos(C₂₋₄) y alquinos(C₂₋₄), o alcanilos(C₂₋₁₀), alquenos(C₂₋₁₀) y alquinos(C₂₋₁₀), o alcanilos(C₂₋₈), alquenos(C₂₋₈) y alquinos(C₂₋₈), o alcanilos(C₄₋₁₀), alquenos(C₄₋₁₀) y alquinos(C₄₋₁₀), respectivamente. Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Preferentemente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -

C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

Para los fines de esta invención, las expresiones "cicloalquilo", "cicloalquilo(C₃₋₁₀)" y "cicloalquilo(C₃₋₇)" significan hidrocarburos alifáticos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, respectivamente, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. La unión del cicloalquilo con la estructura general superior correspondiente puede tener lugar a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar 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 no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. Como ejemplos de estos sistemas de anillo se mencionan: cromanilo, tetrahidronaftilo y decahidronaftilo. Además, los grupos cicloalquilo pueden estar puenteados de forma simple o múltiple, por ejemplo en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Preferentemente, el cicloalquilo se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo,



ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El concepto "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" incluye cicloalquilos alifáticos saturados o insaturados (pero no aromáticos) de tres a diez, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros de anillo, en los que al menos uno y en caso dado dos o tres átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos seleccionado, 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 del anillo no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. La unión del heterociclilo con la estructura general superior puede tener lugar a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del grupo heterociclilo. Los grupos heterociclilo también pueden estar 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 no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. Son preferentes los grupos heterociclilo del grupo que incluye azetidino, aziridino, azepano, azocano, diazepano, ditiolano, dihidroquinolino, dihidropirrolilo, dioxano, dioxolano, dihidroindenilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolino, dihidroindolinilo, dihidroisoindolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxirano, oxetano, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, pirano, tetrahidropirrolilo, tetrahidropirano, tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroindolinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidroisoxazopiridinilo, tiazolidinilo y tiomorfolinilo.

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 no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del arilo. La unión del arilo con la estructura general superior puede tener lugar a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del arilo. Los grupos arilo también pueden estar 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 no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. Como ejemplos de grupos arilo se mencionan benzodioxolano y benzodioxano. Preferentemente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. Un arilo especialmente preferente es el fenilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple.

La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en S, N y O y pudiendo el heteroarilo no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple. 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 del grupo heteroarilo con la estructura general superior puede tener lugar a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del heteroarilo. El heteroarilo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico de hasta 14 miembros de anillo, pudiendo formarse el sistema de anillo con otros anillos saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos o aromáticos o heteroaromáticos, es decir, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que a su vez pueden no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que incluye benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Son especialmente preferentes furilo, piridilo y tienilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "alquilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); o heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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); debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos de forma múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, en átomos iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃ o CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del CH(OH)-CH=CHCHCl₂. En caso dado, un sustituyente puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

Sustituyentes "alquilo" preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CH₂CF₃; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); CHO; C(=O)alquilo(C₁₋₈); CO₂H; C(=O)O-alquilo(C₁₋₈); CONH₂; C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈); C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂; OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquilo(C₁₋₈))-OH; O-(alquilo(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈); O-bencilo; O-fenilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo(C₁₋₈); NH₂; NH-alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; SH; S-alquilo(C₁₋₈); SCF₃; S-bencilo; S-fenilo; S-heteroarilo; S(=O)₂alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-alquilo(C₁₋₈).

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "sustituido con heterociclilo" y "sustituido con cicloalquilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; =O; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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; OC(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-C₁₋₈-alquilo; 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); debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos de forma múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, en átomos iguales o diferentes, por ejemplo de forma doble en el mismo

átomo de C, como en el caso del 1,1-difluorociclohexilo, o en lugares diferentes, como en el caso del 1,2-difluorociclohexilo. En caso dado, un sustituyente puede estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

5 Sustituyentes "heterociclilo" y "cicloalquilo" preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CH₂CF₃; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de unalquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); CHO; C(=O)alquilo(C₁₋₈); CO₂H; C(=O)O-alquilo(C₁₋₈); CONH₂; C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈); C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂; OH; =O; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquil(C₁₋₈))-OH; O-(alquil(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈); O-bencilo; O-fenilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo(C₁₋₈); NH₂; NH-alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; SH; S-alquilo(C₁₋₈); SCF₃; S-bencilo; S-fenilo; S-heteroarilo; S(=O)₂alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-alquilo(C₁₋₈).

15 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo, en cada caso independientemente entre sí, por sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); o heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; 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(alquil(C₁₋₈))(arilo); C(=O)N(alquil(C₁₋₈))(heteroarilo); C(=O)N(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquil(C₁₋₈))-OH; O-(alquil(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈); O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo(C₁₋₈); O-C(=O)arilo; OC(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-C₁₋₈-alquilo; 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); en un mismo átomo o en caso dado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente en caso dado estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple. La sustitución múltiple tiene lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

30 Sustituyentes "arilo" y "heteroarilo" preferentes son F; Cl; Br; I; NO₂; CH₂CF₃; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); CHO; C(=O)alquilo(C₁₋₈); CO₂H; C(=O)O-alquilo(C₁₋₈); CONH₂; C(=O)NH-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂; OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquil(C₁₋₈))-OH; O-(alquil(C₁₋₈))-O-alquilo(C₁₋₈); O-bencilo; O-fenilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo(C₁₋₈); NH₂; NH-alquilo(C₁₋₈); N(alquilo(C₁₋₈))₂; NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; SH; S-alquilo(C₁₋₈); SCF₃; S-bencilo; S-fenilo; S-heteroarilo; S(=O)₂alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-alquilo(C₁₋₈).

40 Los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo por R₁, R₂ y R₃ (sustituyentes de 1ª generación), que en caso dado están sustituidos a su vez (sustituyentes de 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar sustituidos de nuevo a su vez (sustituyentes de 3ª generación). Por ejemplo, si R¹ = arilo (sustituyente de 1ª generación), el arilo puede estar sustituido a su vez, por ejemplo con alquilo(C₁₋₈) (sustituyente de 2ª generación). De ello resulta el grupo funcional aril-alquilo(C₁₋₈). De nuevo, el alquilo(C₁₋₈) puede estar sustituido a su vez, por ejemplo con Cl (sustituyente de 3ª generación). De ello resulta en conjunto el grupo funcional aril-alquil(C₁₋₈)-Cl.

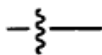
Sin embargo, en una forma de realización preferente, los sustituyentes de 3ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, no existe ningún sustituyente de 4ª generación.

45 En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en este caso no existe ya ningún sustituyente de 3ª generación. Dicho de otro modo, en esta forma de realización, por ejemplo en el caso de la fórmula general (1), los grupos funcionales para R¹ a R⁵ pueden estar sustituidos eventualmente en cada caso, pero los sustituyentes correspondientes no pueden estar sustituidos de nuevo.

50 En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que constituyen o portan un grupo arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, o que junto con el o los átomos de carbono o heteroátomo(s) como miembro o miembros de anillo forman un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple. Tanto estos grupos arilo o heteroarilo como los sistemas de anillo aromáticos así formados pueden estar condensados en caso dado con cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, es decir, con un cicloalquilo(C₃₋₁₀) como

ciclopentilo o con un heterociclilo como morfolinilo, pudiendo en cada caso los grupos cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo así condensados a su vez no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple.

En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que constituyen o portan un grupo cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, o que junto con el o los átomos de carbono o heteroátomo(s) como miembro o miembros de anillo forman un anillo, por ejemplo un cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple. Tanto estos grupos cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo como los sistemas de anillo alifáticos así formados pueden estar condensados en caso dado con arilo o heteroarilo, es decir, con un arilo como fenilo o con un heteroarilo como piridilo, pudiendo en cada caso los grupos arilo o heteroarilo así condensados a su vez no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple.



En el marco de la presente invención, el símbolo utilizado en las fórmulas representa un enlace de un grupo correspondiente a la estructura general superior correspondiente.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son especialmente preferentes.

Las sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales amónicas, en especial sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-)potásicas, de magnesio o de calcio.

En una forma de realización preferente de los compuestos según la invención, m es igual a 0 o 1, de forma especialmente preferente 1.

En otra forma de realización preferente de los compuestos según la invención, el grupo R¹ representa

alquilo(C₁₋₈), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, OCF₃, C(=O)-OH, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH, NH₂, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, pudiendo los grupos alquilo arriba mencionados ser en cada caso a su vez saturados o insaturados, lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alquilo(C₁₋₈), OH y OCF₃;

cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, CHO, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂OH, OH, =O, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo(C₁₋₈), heteroalquilo(C₂₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, O-alquilo(C₁₋₈), C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂, S-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; pudiendo los grupos alquilo y heteroalquilo arriba mencionados ser en cada caso a su vez saturados o insaturados, lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-alquilo(C₁₋₄) y OH; y pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo en cada caso no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄) CF₃, OH y OCF₃;

arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, CHO, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂OH, OH, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂,

alquilo(C₁₋₈), heteroalquilo(C₂₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, O-alquilo(C₁₋₈), C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂, S-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₁₀) y heterociclilo, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; pudiendo los grupos alquilo y heteroalquilo arriba mencionados ser en cada caso saturados o insaturados, lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-alquilo(C₁₋₄) y OH; y pudiendo el cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo en cada caso ser saturado o insaturado, no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-alquilo(C₁₋₄), =O y OH; y pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo en cada caso no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), CF₃, OH y OCF₃;

En otra forma de realización preferente, el grupo R¹ representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, CHO, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂OH, OH, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo(C₁₋₈), heteroalquilo(C₂₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, O-alquilo(C₁₋₈), C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂, S-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), cicloalquilo(C₃₋₁₀) y heterociclilo, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; pudiendo los grupos alquilo y heteroalquilo arriba mencionados ser en cada caso saturados o insaturados, lineales o ramificados ramificados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-alquilo(C₁₋₄) y OH; y pudiendo el cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo en cada caso ser saturado o insaturado, no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-alquilo(C₁₋₄), =O y OH; y pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo en cada caso no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄) CF₃, OH y OCF₃.

Preferentemente, el grupo R¹ representa fenilo, naftilo, bifenilo, benzofuranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, CH₂CF₃, C(=O)-OH, SH, SCF₃, S(=O)₂OH, OCF₃, OH, NH₂, C(=O)NH₂, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, pudiendo el alquilo en cada caso ser saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en O-metilo y OH, C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)O-alquilo(C₁₋₈), O-C(=O)alquilo(C₁₋₈), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₈), C(=O)N(alquilo(C₁₋₈))₂, NH-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈), N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂, S-alquilo(C₁₋₈), S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈), pudiendo el alquilo en cada caso ser saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, piperazinilo o morfolinilo, en cada caso no sustituido, bencilo, fenilo o piridilo, pudiendo el bencilo, fenilo o piridilo no estar sustituido o estar sustituido de forma simple, doble o triple con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), CF₃, OH y OCF₃.

De forma especialmente preferente, R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂CF₃, C(=O)-metilo, C(=O)-etilo, C(=O)-OH, C(=O)-O-metilo, C(=O)-O-etilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(metilo)₂, C(=O)-N(etilo)₂, C(=O)-NH-metilo, C(=O)-NH-etilo, C(=O)-N(metil)(etilo), OH, O-metilo, O-etilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, O-(CH₂)₂-OH, OCF₃, O-C(=O)-metilo, O-C(=O)-etilo, NR^aR^b, seleccionándose R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, metilo, etilo, (CH₂)₂-O-CH₃ y (CH₂)₂-OH, o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo o morfolinilo, NHC(=O)-metilo, NHC(=O)-etilo, SH, SCF₃, S-metilo, S-etilo, S(=O)₂OH, S(=O)₂O-metilo, bencilo, fenilo, piridilo, y en cada caso el bencilo, fenilo, piridilo no están sustituidos o están sustituidos de forma simple, doble o triple con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃.

De forma totalmente preferente, R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple, doble o triple con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, C(=O)-metilo, OH, O-metilo, O-

(CH₂)₂-O-CH₃, OCF₃, O-C(=O)-metilo, NH₂, NH-C(=O)-metilo, N(metilo)₂, morfolinilo, S-metilo, SCF₃, bencilo y fenilo, en cada caso no sustituidos.

- 5 En otra forma de realización preferente, m representa el número 1, teniendo R¹ el significado según una de las formas de realización arriba mencionadas, pero preferentemente es un grupo tienilo, fenilo o alquilo(C₃₋₈), que puede ser saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, o es un cicloalquilo(C₃₋₈) monocíclico o bicíclico que puede ser saturado o insaturado (pero no aromático), no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple.

Preferentemente, estos grupos cicloalquilo son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, dihidropiraniilo, tetrahidrofuranilo o



- 10 En otra forma de realización preferente, m representa el número 2, teniendo R¹ el significado según una de las formas de realización arriba mencionadas, pero preferentemente representa fenilo, cicloalquilo o alquilo.

En otra forma de realización preferente, m representa el número 0, siendo R¹ igual a arilo o heteroarilo.

- 15 En una forma de realización preferente, 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; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; u O-(CH₂)₂-OH.

- 20 En otra forma de realización preferente, el grupo R² representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo en cada caso no estar sustituido o estar sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH.

- 30 En otra forma de realización preferente, los grupos R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, O-alquilo(C₁₋₄), OH y OCF₃; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclico, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₄), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), y N(alquilo(C₁₋₄))₂.

- 35 Preferentemente, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CH₂CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-alquil(C₁₋₄)-OH, O-alquil(C₁₋₄)-O-CH₃, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀), saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₄), OH, O-alquilo(C₁₋₄).

- 40 De forma especialmente preferente, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; ciclopropilo; n-butilo; sec.-butilo; terc.-butilo; CH₂CF₃; OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; NH₂; NH-metilo; N(metilo)₂; NH-etilo; N(etilo)₂; o N(metil)(etilo).

- 45 De forma totalmente preferente, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a} y R^{8b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H o metilo.

Cuando R^{7a} forma con R^{8a} un cicloalquilo, éste tiene preferentemente de 3 a 6 miembros, de forma especialmente preferente 6 miembros, y puede ser saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple.

En otra forma de realización preferente, Y representa $-(CR^{9a}R^{9b})-$, representando R^{9a} y R^{9b} , independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno, de forma especialmente preferente $R^{9a} = R^{9b} =$ hidrógeno o halógeno, de forma totalmente preferente $R^{9a} = R^{9b} =$ flúor o hidrógeno.

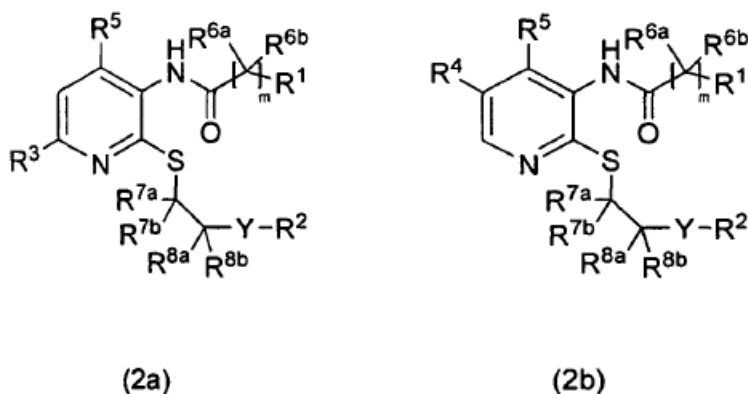
En otra forma de realización preferente, los grupos R^3 , R^4 y R^5 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; NH_2 ; alquilo(C_{1-6}), O-alquilo(C_{1-6}), O-C(=O)-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), NH(alquilo(C_{1-6})), N(alquilo(C_{1-6}))₂, 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 más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH y O-alquilo(C_{1-4}); cicloalquilo(C_{3-7}), saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo(C_{1-4}); NR^aR^b , formando R^a y R^b , junto con el átomo de hidrógeno que los une, un heterociclilo, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C_{1-4}).

Preferentemente, los grupos R^3 , R^4 y R^5 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; butilo; sec-butilo; terc-butilo; CH_2CF_3 ; O-metilo; O-etilo; O-n-propilo; O-isopropilo; O-butilo; O-sec-butilo; O-terc-butilo; O- $(CH_2)_2$ -O-metilo; O- $(CH_2)_2$ -OH; O-C(=O)-metilo; O-C(=O)-etilo; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; NR^aR^b , seleccionándose R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, metilo, etilo, $(CH_2)_2$ -O-metilo, $(CH_2)_2$ -OH, (C=O)-metilo, (C=O)-etilo, o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo o morfolinilo.

De forma especialmente preferente, los grupos R^3 , R^4 y R^5 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; CN; CF_3 ; O-metilo; OCF_3 ; S-metilo; SCF_3 .

De forma totalmente preferente, los grupos R^3 , R^4 y R^5 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; metilo; etilo; CF_3 ; en particular H.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (1) según la invención presentan una de las fórmulas generales (2a) o (2b):



Son particularmente preferentes los compuestos del grupo consistente en

1. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida;
2. 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
3. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
4. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]benzamida;
5. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,4-difluorobenzamida;
6. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3-ciclohexilpropionamida;
7. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
8. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-(3,5-dimetilfenil)-propionamida;
9. 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
10. 2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
11. 2-(3-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
12. 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
13. 2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
14. 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;

18. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tiofen-2-carboxilamida;
 19. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]ciclohexanocarboxamida;
 20. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 21. N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 - 5 22. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 23. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 24. 2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 25. 4-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-butiramida;
 26. 3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 - 10 27. 3-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 28. 3-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 29. 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 31. ((E)-3-(4-fluorofenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acrilamida;
 33. N-[2-(3-fenil-propilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 - 15 35. 6-cloro-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]piridin-3-carboxilamida;
 36. 2-piridin-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 37. 2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 38. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-3-carboxilamida;
 39. 2-tetrahidropiran-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 20 40. 2-tetrahidropiran-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 41. 3-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 44. 2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridin-3-il]-acetamida;
 45. N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 46. 2-piridin-3-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 25 47. 3-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 48. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-2-carboxilamida;
 49. 2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 50. 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 51. 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 - 30 52. 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 53. 2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 55. 2-(3-oxociclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 56. N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 57. 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 - 35 58. 3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 59. 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 60. 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 61. N-[2-[2-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 62. 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 40 63. N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 64. 3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 65. 3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 66. N-[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 67. 2-cicloheptil-N-[2-[2-(4-fluorofenil)sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 45 68. 2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
- o sus sales fisiológicamente tolerables.

Las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas según la invención, y en cada caso también los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

- 50 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en un medicamento que contiene al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida de fórmula general (1) según la invención, teniendo los grupos R^1 - R^5 el significado arriba indicado, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables.

- Además de al menos un compuesto según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, 55 píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en spray o aerosoles. La selección de los materiales auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, 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 60 pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por

inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y espráis. Los compuestos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada.

- 5 Los compuestos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.

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

- 10 Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, crónico, neuropático, muscular y inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad,

- 15 dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.

De forma especialmente preferente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

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

- 20 Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

Es preferente la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad,

- 25 dependencias, manías, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.

Es especialmente preferente la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

- 30 Es especialmente preferente la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

También es especialmente preferente la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

- 35 También es especialmente preferente la utilización de al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

Otro objeto de la invención consiste en al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para el tratamiento de afecciones o enfermedades en las que intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

Otro objeto de la invención consiste en al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.

- 40 Otro objeto de la invención consiste en al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.

Es especialmente preferente al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

- 45 Es especialmente preferente al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular.

También es especialmente preferente al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables 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).

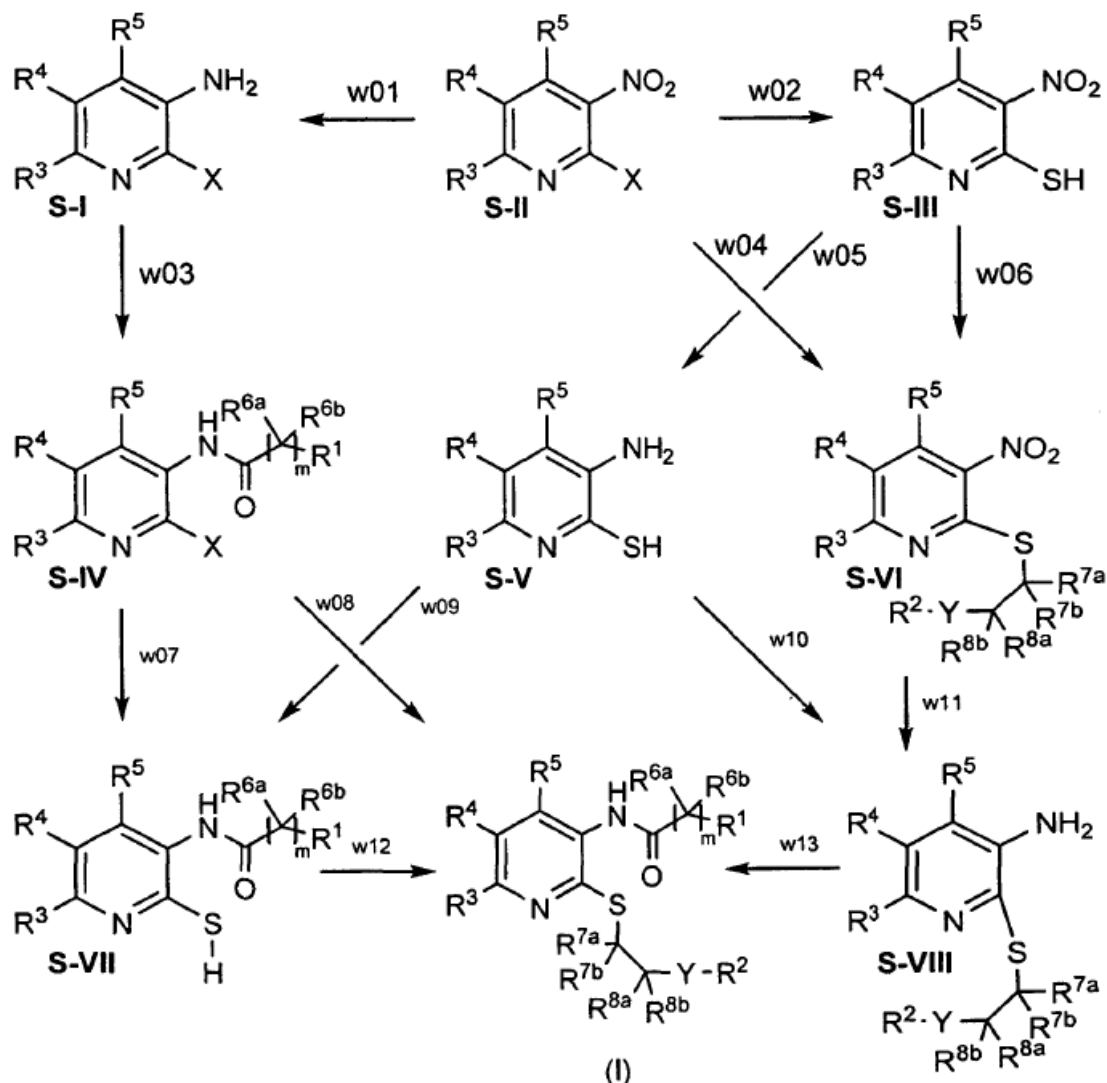
Preferentemente, las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas según la invención presentan un valor EC_{50} de a lo sumo 10 μM o a lo sumo 6 μM , preferiblemente a lo sumo 5 μM o a lo sumo 4 μM , de forma especialmente preferente a lo sumo 3 μM o a lo sumo 2 μM , de forma totalmente preferente a lo sumo 1 μM o a lo sumo 0,7 μM , y en particular a lo sumo 0,6 μM o a lo sumo 0,4 μM . Los especialistas conocen métodos para determinar el valor EC_{50} . Preferentemente, la determinación del valor EC_{50} tiene lugar por fluorimetría, de forma especialmente preferente tal como se describe bajo "Experimentos Farmacológicos".

Otro objeto de la invención consiste en procedimientos para la preparación de las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas según la invención.

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

Esquema de reacción general

Esquema 1:



En los pasos **w01**, **w05** y **w11**, los grupos nitro de los compuestos **S-II** y **S-VI** se pueden transformar en las aminas correspondientes **S-I**, **S-V** y **S-VIII** por métodos de reducción usuales para los especialistas, por ejemplo en presencia de metales en solución ácida o por hidrogenación catalítica.

- 5 En los pasos **w02** y **w07**, las 2-halopiridinas **S-II** y **S-IV**, en las que X representa halógeno, preferentemente F o cloro, se pueden transformar primero en los tioéteres correspondientes por métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante sustitución con tiol, por ejemplo con 3-mercaptopropionato de metilo, y a continuación dichos tioéteres se pueden disociar en el tipo **S-III** o **S-VII**, en caso dado en presencia de un ácido o una base.
- 10 En los pasos **w03**, **w09** y **w13**, las aminas **S-I**, **S-V** y **S-VIII** se pueden transformar en las amidas correspondientes **S-IV**, **S-VII** e **I**. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción en cada caso con un cloruro de ácido $R^1-C(=O)-Cl$ por métodos usuales para los especialistas, en caso dado en presencia de una base, o mediante reacción con un ácido $R^1-C(=O)-OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU o CDI, en caso dado bajo adición de una base.
- 15 En los pasos **w04** y **w08** se pueden formar los tioéteres **I** y **S-VI** a partir de las 2-halopiridinas **S-II** y **S-IV**, en las que X representa en cada caso halógeno, preferentemente flúor o cloro, mediante métodos usuales para los especialistas, por ejemplo por reacción con el tiol correspondiente R^2-SH en una ipso-sustitución, en caso dado en presencia de una base.

En los pasos **w06**, **w10** y **w12**, los tioles **S-III**, **S-V** y **S-VII** se pueden transformar en los tioéteres correspondientes **S-VI**, **S-VIII** e **I** mediante métodos usuales para los especialistas, por ejemplo por reacción con un haluro de alquilo R^2 -Hal, en caso dado en presencia de una base.

Los métodos usuales para los especialistas para la realización de los pasos de reacción **w01** a **w13** se pueden tomar de las obras fundamentales de la química orgánica, como 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; colectivo de autores, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons. También se pueden publicar otros métodos y referencias bibliográficas de los bancos de datos usuales, como por ejemplo el banco de datos Reaxys® de la firma Elsevier, Amsterdam, NL o el banco de datos SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, US.

Descripción de las síntesis

Abreviaturas

	AcOH	Ácido acético
	ac.	acuoso
15	d	días
	BOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
	salmuera	disolución acuosa saturada de cloruro de sodio
	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
20	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EE	acetato de etilo
25	éter	dietil éter
	EtOH	etanol
	sat.	saturado
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAt	1-hidroxi-1H-azabenzotriazol
	sol.	solución
	LG	grupo saliente
	m/z	relación masa/carga
35	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	N/A	no disponible
40	NEt ₃	triethylamina
	RG	retigabina
	TA	temperatura ambiente 23±7°C
	SC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
45	vv	relación en volumen

Todas las sustancias de partida no descritas explícitamente estaban disponibles comercialmente (por ejemplo, se pueden buscar proveedores en la base de datos de sustancias químicas disponibles Symyx® de la firma MDL, San Ramon, US) o su síntesis ya ha sido descrita con precisión en la literatura especializada (por ejemplo, se pueden buscar instrucciones de experimentación en el banco de datos Reaxys® de la firma Elsevier, Amsterdam, NL) o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los especialistas.

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

La caracterización analítica de todos los productos intermedios y ejemplos de compuestos se llevó a cabo mediante espectroscopia ¹H-RMN. Además se realizaron análisis por espectrometría de masas (MS, indicación m/z para $M+H]^+$) de todos los ejemplos de compuestos y productos intermedios seleccionados.

Síntesis de los productos intermedios

Síntesis del producto intermedio VPF-001: [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina

a) Síntesis de 3-nitro-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridina

- 5 Una solución de 1,56 g (10,0 mmol) de 3-nitro-2-mercaptopiridina en acetona (50 ml) se mezcló a TA con 4,15 g (30,0 mmol) de carbonato de potasio y 2,59 g (9,5 mmol) de (1-(3-cloroetilsulfonil)-3-(trifluorometil)benceno y a continuación se calentó a 60°C. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con agua y EE. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se lavó varias veces con hexano, con lo que se obtuvieron 2,35 g (6,0 mmol, 63%) 3-nitro-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridina.

- 10 b) Síntesis de von [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina

- 15 Una solución de 1,96 g (5,0 mmol) de 3-nitro-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]piridina en etanol (45 ml) se mezcló con 1,31 g (20 mmol) de zinc y se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron 200 ml (0,2M, 40 mmol) de una disolución acuosa de NH₄Cl y a continuación se calentó durante 30 minutos a 90°C. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con agua y se neutralizó con NaHCO₃. Luego se extrajo con EE y la fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 4:1) del residuo se obtuvieron 1,38 g (3,8 mmol, 76%) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina.

Síntesis del producto intermedio VPF-002: [2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina

a) Síntesis de 2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-3-nitropiridina

- 20 Una solución de 3,0 g (14,8 mmol) de 2-(fenilsulfonil)etanotiol en DMF (35 ml) se mezcló con 1,8 g (16,0 mmol) de terc-butilato de potasio y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadieron 2,5 g (15,8 mmol) de 2-cloro-3-nitropiridina y la mezcla se agitó durante 1 hora más a TA. Después se diluyó con una mezcla de salmuera/EE (1:1 p) y se agitó durante otros 30 minutos a TA. A continuación se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 6:1) del residuo se obtuvieron 2,2 g (6,8 mmol, 46%) de 2-[2-(bencenosulfonil)-etilsulfanil]-3-nitropiridina.

b) Síntesis de 2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina

- 30 Una solución de 2,2 g (6,8 mmol) de 2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-3-nitropiridina en MeOH (34 ml) se mezcló con 5,5 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y 1,1 g (19,7 mmol) de virutas de hierro y después se calentó durante 45 minutos a 60°C. A continuación se diluyó con MeOH, se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió 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 SC (hexano/EE 3:1) del residuo se obtuvieron 1,5 g (5,1 mmol, 75%) de 2-[2-(bencenosulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina.

Síntesis del producto intermedio VPF-006: [2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina

a) Síntesis de 3-nitro-2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridina

- 35 Una solución de 1,56 g (10,0 mmol) de 2-mercapto-3-nitropiridina en DMF (30 ml) se mezcló con 3,44 g (20,0 mmol) de (2-cloroetil)(fenil)sulfano y 5,53 g (40,0 mmol) de carbonato de potasio y se calentó a 60°C durante 4 horas. A continuación se diluyó con EE y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 9:1) del residuo se obtuvieron 1,93 g (6,6 mmol, 66%) de 3-nitro-2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridina.

- 40 b) Síntesis de [2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina

A partir de 1,46 g (5,0 mmol) de 3-nitro-2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridina, mediante el procedimiento descrito para el precursor VPF-001 paso b), se obtuvieron 878 mg (3,4 mmol, 67%) de [2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina.

Síntesis de otros productos intermedios

- 45 La síntesis de otros productos intermedios se llevó a cabo mediante los procedimientos ya descritos. En la Tabla 1 se indica qué compuesto ha sido preparado mediante qué procedimiento. En este contexto, para los especialistas es evidente qué sustancias de partida y qué reactivos se han utilizado en cada caso.

Tabla 1

Producto intermedio	Designación química	Prep. análogo al intermedio	Rendimiento [%]
VPF-007	[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	38 (2 etapas)
VPF-008	[2-(3-fenil-propilsulfonil)-piridin-3-il]-amina	VPF-006	34 (2 etapas)
VPF-009	[2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	46 (2 etapas)
VPF-010	[2-(2-fenoxi-etilsulfonil)-piridin-3-il]-amina	VPF-006	47 (2 etapas)
VPF-011	[2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	44 (2 etapas)
VPF-012	[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	44 (2 etapas)
VPF-013	[2-[2-[4-fluorofenil]sulfonil]etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	20 (2 etapas)
VPF-014	[2-[2-(4-fluor-fenoxi)etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	56 (2 etapas)
VPF-015	[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	48 (2 etapas)
VPF-016	[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfonil]etil]sulfonil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	53 (2 etapas)

Síntesis de ejemplos de compuestos**Síntesis del ejemplo de compuesto 1: N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida**

- Una solución de 294 mg (1,0 mmol) de [2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-002) en dioxano (10 ml) se mezcló con 336 mg (4,0 mmol) de NaHCO₃ y se agitó durante 10 minutos a TA. A continuación se añadieron 321 mg (2,0 mmol) de cloruro de 2-ciclohexilacetilo a 5°C y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después se diluyó con EE y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 6:1) con el residuo se obtuvieron 368 mg (0,9 mmol, 88%) de N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida. MS: m/z 419,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 9: 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida

- Una solución de 582 mg (3,5 mmol) de ácido 2-(2-metoxifenil)acético en DCM (10 ml) se mezcló con 1,7 g (4,0 mmol) de HATU y 1,36 ml (8,0 mmol) de DIPEA, enfriado a 0°C. Después de 15 minutos de agitación se añadió a 0°C una solución de 725 mg (2,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001) en DCM (6 ml). Después se agitó durante 16 horas a TA. Después se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 7:3) con el residuo se obtuvieron 827 mg (1,6 mmol, 81%) de 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida. MS: m/z 511,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 12: 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida

- Una solución de 511 mg (1,0 mmol) de 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida (ejemplo de compuesto 9) en DCM (9 ml) se mezcló a 10°C con 214 µl (2,5 mmol) de BBr₃ y la mezcla se agitó durante 2 horas a dicha temperatura. Después se extinguió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 3:2) con el residuo se obtuvieron 338 mg (0,7 mmol, 68%) de 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida. MS: m/z 497,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 14: 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida

- Una solución de 192 mg (1,5 mmol) de ácido 2-ciclopentilacético en DCM (10 ml) se mezcló con 254 mg (3,0 mmol) de cloruro de oxalilo y se agitó durante 3 horas a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con dioxano (6 ml). Esta solución se añadió a 0°C a una solución de 362 mg (1,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001) en dioxano (5 ml). A continuación, la solución de reacción se mezcló con 420 mg (5,0 mmol) de NaHCO₃ y se agitó durante 16 horas a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con agua. Luego se extrajo con EE y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 3:1) con el residuo se obtuvieron 231 mg (0,5 mmol, 54%) de 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida. MS: m/z 473,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 21: N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida

- Una solución de 262 mg (1,0 mmol) de [2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina (VPF-006) en dioxano (25 ml) se mezcló a 0°C con 420 mg (5,0 mmol) de NaHCO₃ y 402 mg (2,5 mmol) de cloruro de 2-(tiofen-2-il)acetilo y a continuación se agitó durante 16 horas a TA. Después se diluyó con EE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Mediante SC (hexano/EE 9:1) con el residuo se obtuvieron 186 mg (0,5 mmol, 48%) de N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida. MS: m/z 387,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 50: 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida

Una solución de 510 mg (3,0 mmol) de ácido 4-fluor-2-metoxibenzoico en cloruro de tionilo (3 ml) se agitó durante 2 horas a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con dioxano (15 ml). Luego

- se mezcló con una solución de 1,09 g (3,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001) en dioxano (15 ml) y con 1,06 g (10,0 mmol) de Na_2CO_3 y se agitó durante 16 horas a TA. A continuación se concentró en vacío y el residuo se recogió con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Mediante cristalización (DCM/hexano) del residuo se obtuvieron 895 mg (1,7 mmol, 58%) de 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida. MS: m/z 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 51: 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida

- Una solución de 515 mg (1,0 mmol) de 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida (ejemplo de compuesto 50) en DCM (5 ml) se enfrió a -78°C . A esta temperatura se añadieron 5 ml (1M en DCM, 5,0 mmol) de BBr_3 y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . A continuación, la solución de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua y se ajustó a pH 8 con NaHCO_3 . Después se extrajo con DCM y 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 290 mg (0,6 mmol, 58%) de 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida. MS: m/z 501,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 55: 2-(3-oxociclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida

- Una solución de 550 mg (35,2 mmol) de ácido 2-(3-oxociclohexil)acético en DCM (7 ml) se mezcló a 0°C con 560 μl (4,23 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina. Después de 15 minutos de agitación a 0°C , se mezcló con 1,5 g (4,23 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001). A continuación, la solución de reacción se agitó durante otras 16 horas a 0°C . Después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Después de SC (hexano/EE 6:4) del residuo se obtuvieron 220 mg (0,44 mmol, 13%) de 2-(3-oxociclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida. MS: m/z 501,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 60: 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida

- Una solución de 362 mg (1,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001) en xileno (4 ml) se mezcló con 302 mg (2,0 mmol) de 2-(piridin-2-il)acetato de metilo y a continuación se calentó durante 7 horas a 150°C . Después de enfriar la mezcla a TA, ésta se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Después de SC (hexano/EE 6:4) con el residuo se obtuvieron 154 mg (0,32 mmol, 32%) de 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida. MS: m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de otros ejemplos de compuestos

- La síntesis de otros ejemplos de compuestos se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos ya descritos. En la Tabla 2 se indica qué compuesto ha sido preparado mediante qué procedimiento. En este contexto, para los especialistas es evidente qué sustancias de partida y qué reactivos se han utilizado en cada caso.

Tabla 2

Ej.	Designación química	Prep. Análg. al ejemplo	Rdto. [%]	MS m/z [M+H] ⁺
2	2-ciclohexil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	1	89	487,1
3	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	1	57	487
4	N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida	1	92	399,1
5	N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,4-difluorobenzamida	1	53	435,1
6	N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3-ciclohexilpropionamida	1	50	433,2
7	N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	1	56	419
8	N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-(3,5-dimetilfenil)propionamida	1	42	455,1
10	2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	9	83	511,1
11	2-(3-metoxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	9	71	511,1
13	2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	12	56	497,1
18	N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tiofen-2-carboxilamida	14	58	473
19	N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]ciclohexanocarboxilamida	14	60	473,1
20	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	21	72	455
22	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	21	63	439,1
23	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	21	72	437,1
24	2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	73	531,1
25	4-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]butiramida	14	72	509,1
26	3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida	14	57	501,1
27	3-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida	14	53	495,1
28	3-ciclopentil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida	14	75	487,1
29	2-ciclohexil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	21	44	455,1
31	(E)-3-(4-fluorofenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acrilamida	14	63	511,1
33	N-[2-(3-fenil-propilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	21	62	369,1
35	6-cloro-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]piridin-3-carboxilamida	14	77	502
36	2-piridin-4-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	44	482,1
37	2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	12	58	497,1
38	N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-3-carboxilamida	14	65	475,1
39	2-tetrahidropiran-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	14	58	489,1
40	2-tetrahidropiran-4-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	14	61	489,1
41	3-ciclohexil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida	14	77	501,1
44	2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridin-3-il]acetamida	21	27	387,1
45	N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	21	66	371,1
46	2-piridin-3-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	55	482,1
47	3-hidroxil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida	14	52	483,1
48	N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-2-carboxilamida	14	45	475,1

Ej.	Designación química	Prep. Análg. al ejemplo	Rdto. [%]	MS m/z [M+H] ⁺
49	2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	64	501,1
52	2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]-piridin-3-il]acetamida	14	58	535,1
53	2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida	14	31	483,1
56	N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-ilacetamida	1	49	501,1
57	3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]-piridin-3-il]propionamida	14	52	549,1
58	3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida	14	47	515,2
59	2-(benzo[b]tiofen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	54	537,1
61	N-[2-[2-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida	1	74	379,1
62	2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	14	55	499,1
63	N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida	1	35	363,1
64	3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida	1	55	405,1
65	3,4-difluor-N-[2-[2-(3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]benzamida	1	60	403,1
66	N-[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida	1	48	361,2
67	2-cicloheptil-N-[2-[2-[[4-fluorofenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida	14	18	451,1
68	2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida	55	11	523,1

Experimentos farmacológicos

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

Se cultivan células CHO-K1 que expresan canales KCNQ2/3 humanos 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 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 tiene lugar una hora de incubación 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, 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 de este modo 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 de 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, por ejemplo se puede comparar $\frac{\Delta F}{F}$ 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 $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$:

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

- 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 EC_{50} se realizan con ayuda del software 'Prims v4.0' (GraphPad Software™).

Ensayo de formalina, ratón

- El ensayo de formalina (Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo de dolor agudo y también de dolor crónico. Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una pata trasera se induce una reacción nociceptiva bifásica en animales de experimentación con libertad de movimientos, que se registra mediante observación de tres patrones de comportamiento claramente diferenciados entre sí. La reacción es bifásica: fase 1 = reacción inmediata (duración hasta 10 minutos; agitación de la pata, lamido), fase 2 = reacción tardía (después de una fase de reposo; igualmente agitación de la pata, lamido; duración hasta 60 minutos). La 1ª fase refleja una estimulación directa de los nocisensores periféricos con alta aportación 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).
- En la parte dorsal de la pata derecha trasera de cada animal se administra formalina vía subcutánea en un volumen de 20 µl y una concentración de un 1%. Durante el período de observación de 21 a 24 minutos después de la inyección de formalina se observan y registran los cambios de comportamiento específicos, como levantamiento, agitación o lamido de la pata (calificación 3, Dubuisson & Dennis, 1977). El comportamiento de los animales después de la administración de la sustancia (n = 10 por dosis de sustancia) se comparó con un grupo de control al que se le había administrado vehículo (n = 10).
- En base a la cuantificación del comportamiento de dolor se determinó el efecto de la sustancia en el ensayo de formalina como el cambio con respecto al control en porcentaje. Los cálculos de la ED_{50} (ED_{50} = dosis media efectiva) se llevaron a cabo mediante análisis de regresión de acuerdo con 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 minutos en caso de administración intravenosa y de 30 minutos en caso de administración oral.

Datos farmacológicos

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

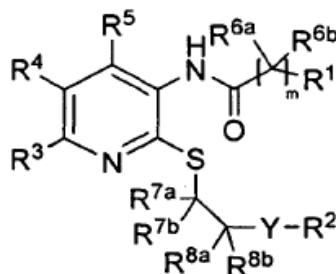
Tabla 3

Ej. nº	% de eficacia de fluorimetría (I/EC ₅₀ , retigabina = 100%)	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	Fluorimetría IC ₅₀ [nM]	Ensayo de formalina en ratón IV efecto @ dosis [mg/kg]
1	172	95		
2	142	27		
3	164	31		87% @ 4,64
4	55			
5	129	469		
6	225	76		
7	125	424		
8	-68		322	
9	-45		192	
10	74	55		

Ej. nº	% de eficacia de fluorimetría (I/EC50, retigabina = 100%)	Fluorimetría EC50 [nM]	Fluorimetría IC50 [nM]	Ensayo de formalina en ratón IV efecto @ dosis [mg/kg]
11	109	588		
12	141	168		
13	46			
14	167	45		
18	43	457		
19	-43			
20	97	180		
21	152	83		
22	155	732		
23	165	157		
24	84	153		
25	170	71		
26	82	123		
27	112	208		
28	152	277		
29	108	312		
31	109	841		
33	106	141		
35	43			
36	38			
37	31			
38	35			
39	139	363		
40	52			
41	127	99		
44	80	153		
45	58			
46	50			
47	95	265		
48	93	174		
49	108	19		
50				
51	32	106		
52	59	208		
53	27,45			
55	84,85	3600		
56	98,1	348,5		
57	134	56,5		
58	167,4	47,5		
59	138,55	925		
60	101	1025		
61	128,55	27,5		
62	168,4	23,5		
63	119	546		
64	49	200		
65	148	480		
66	176	184		
67	114	18		
68	79	22		

REIVINDICACIONES

1. 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas de fórmula general (1),



(1)

donde

- 5 R^1 representa alquilo(C₁₋₆), saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;
- 10 con la condición de que, cuando R^1 represente heterociclilo, la unión del heterociclilo con la estructura general superior tenga lugar a través de un átomo de carbono del heterociclilo;

R^2 representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

Y se selecciona de entre el grupo consistente en $-(CR^{9a}R^{9b})-$, $S(=O)_2$, $S(=O)$, $-S-$, $-O-$, $C(=O)$;

- 15 R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} representan en cada caso, independientemente entre sí, 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), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado,
- 20 no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; cicloalquilo(C₃₋₇) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

pudiendo formar R^{7a} con R^{8a} un grupo cicloalquilo(C₃₋₇), que puede ser saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple;

- 25 donde la expresión "sustituido con alquilo" significa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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);
- 30 C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; 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); N(alquilo(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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;
- 35 S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂O-arilo; S(=O)₂O-heteroarilo; S(=O)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

- 40 donde las expresiones "sustituido con heterociclilo" y "sustituido con cicloalquilo" significan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; =O; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈); 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;

5 C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquil(C₁₋₈))(arilo); C(=O)N(alquil(C₁₋₈))(heteroarilo); C(=O)N(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquilo(C₁₋₈))-OH; O-(alquil(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); N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

10 donde las expresiones "sustituido con arilo" y "sustituido con heteroarilo" significan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); o heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteralquilo(C₂₋₈); 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-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; 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(alquil(C₁₋₈))(arilo); C(=O)N(alquil(C₁₋₈))(heteroarilo); C(=O)N(heteroaril)(arilo); OH; O-alquilo(C₁₋₈); OCF₃; O-(alquilo(C₁₋₈))-OH; O-(alquil(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); N(alquil(C₁₋₈))-C(=O)alquilo(C₁₋₈); N(C(=O)alquilo(C₁₋₈))₂; 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)₂-NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂-NH-arilo; S(=O)₂-NH-heteroarilo(C₁₋₈);

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

2. Aminopiridinas sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, CH₂CF₃, C(=O)-metilo, C(=O)-etilo, C(=O)-OH, C(=O)-O-metilo, C(=O)-O-etilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(metilo)₂, C(=O)-N(etilo)₂, C(=O)-NH-metilo, C(=O)-NH-etilo, C(=O)-N(metil)(etilo), OH, O-metilo, O-etilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, O-(CH₂)₂-OH, OCF₃, O-C(=O)-metilo, O-C(=O)-etilo, NR^aR^b, seleccionándose R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, metilo, etilo, (CH₂)₂-O-CH₃ y (CH₂)₂-OH, o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo o morfolinilo, NHC(=O)-metilo, NHC(=O)-etilo, SH, SCF₃, S-metilo, S-etilo, S(=O)₂OH, S(=O)₂O-metilo, bencilo, fenilo, piridilo, y en cada caso el bencilo, fenilo, piridilo no están sustituidos o están sustituidos de forma simple, doble o triple con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃.

3. Aminopiridinas sustituidas según la reivindicación 1 o 2, caracterizadas porque R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple, doble o triple con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, C(=O)-metilo, OH, O-metilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, OCF₃, O-C(=O)-metilo, NH₂, NH-C(=O)-metilo, N(metilo)₂, morfolinilo, S-metilo, SCF₃, bencilo y fenilo.

4. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque R² representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo en cada caso no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH.

5. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque el grupo R² representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, pudiendo el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo en cada caso no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₈),

OCF₃, alquilo(C₁₋₈), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₈)), N(alquilo(C₁₋₈))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₈), SCF₃, S(=O)₂OH.

- 5 6. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CH₂CF₃; CN; OH; OCF₃, NH₂; alquilo(C₁₋₄), O-alquilo(C₁₋₄), O-alquil(C₁₋₄)-OH, O-alquil(C₁₋₄)-O-CH₃, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀), saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₄), OH, O-alquilo(C₁₋₄).
- 10 7. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque R^{7a} forma con R^{8a} un grupo cicloalquilo de 6 miembros que puede estar saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple.
8. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque m = 0 o 1.
- 15 9. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque Y representa -(CR^{9a}R^{9b})-.
- 20 10. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque R³, R⁴ y R⁵ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; butilo; sec-butilo; terc-butilo; CH₂CF₃; O-metilo; O-etilo; O-n-propilo; O-isopropilo; O-butilo; O-sec-butilo; O-terc-butilo; O-(CH₂)₂-O-metilo; O-(CH₂)₂-OH; O-(C=O)-metilo; O-(C=O)-etilo; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; NR^aR^b, seleccionándose R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en H, metilo, etilo, (CH₂)₂-O-metilo, (CH₂)₂-OH, (C=O)-metilo, (C=O)-etilo, o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo o morfolinilo.
- 25 11. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque
m representa el número 0 y R¹ representa arilo o heteroarilo;
m representa el número 1 y R¹ representa tienilo, fenilo, un grupo alquilo(C₃₋₈), que puede ser saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple, o un grupo cicloalquilo(C₃₋₈) monocíclico o bicíclico, que puede ser saturado o insaturado (pero no aromático), no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple; o
30 m representa el número 2 y R¹ representa fenilo, cicloalquilo o alquilo.
12. Aminopiridinas sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionadas entre el grupo consistente en
 1. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida;
 2. 2-ciclohexil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 35 3. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 4. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]-piridin-3-il]benzamida;
 5. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,4-difluorobenzamida;
 6. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-3-ciclohexilpropionamida;
 7. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 - 40 8. N-[2-[2-(bencenosulfonil)etilsulfanil]piridin-3-il]-2-(3,5-dimetilfenil)-propionamida;
 9. 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 10. 2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 11. 2-(3-metoxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 12. 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 45 13. 2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 14. 2-ciclopentil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 18. N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-carboxilamida;
 19. N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]ciclohexano-carboxamida;
 20. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 - 50 21. N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 22. 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 23. 2-tiofen-2-il-N-[2-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 24. 2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 25. 4-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-butiramida;
 - 55 26. 3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 27. 3-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 28. 3-ciclopentil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;

29. 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 31. ((E)-3-(4-fluorofenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acrilamida;
 33. N-[2-(3-fenil-propilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 35. 6-cloro-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]piridin-3-carboxilamida;
 36. 2-piridin-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 37. 2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 38. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-3-carboxilamida;
 39. 2-tetrahidropiran-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida;
 40. 2-tetrahidropiran-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida;
 41. 3-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 44. 2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida;
 45. N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 46. 2-piridin-3-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 47. 3-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 48. N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]tetrahidropiran-2-carboxilamida;
 49. 2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 50. 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 51. 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 52. 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida;
 53. 2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-benzamida;
 55. 2-(3-oxociclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 56. N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
 57. 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]piridin-3-il]propionamida;
 58. 3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-propionamida;
 59. 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]acetamida;
 60. 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]-acetamida;
 61. N-[2-2-[(4-fluorofenil)sulfanil]etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 62. 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]acetamida;
 63. N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 64. 3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-il]benzamida;
 65. 3,4-difluor-N-[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]benzamida;
 66. N-[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-il]-3,3-dimetilbutiramida;
 67. 2-cicloheptil-N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfonil]etilsulfanil]piridin-3-il]acetamida;
 68. 2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]etilsulfanil]-piridin-3-il]acetamida;
- o sus sales fisiológicamente tolerables.

13. Medicamento que contiene al menos una aminopiridina sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de estereoisómero individual o de una mezcla de los mismos, de compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente tolerables, y en caso dado aditivos y/o adyuvantes y/o en caso dado otros principios activos.
14. Utilización de al menos una aminopiridina sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 12, en cada caso en forma de estereoisómero individual o de una mezcla de los mismos, del compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente tolerables, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.
15. Aminopiridina sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de estereoisómero individual o de una mezcla de los mismos, del compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente tolerables, para el tratamiento del dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migrañas, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria y/o discinesias asociadas con distonía.