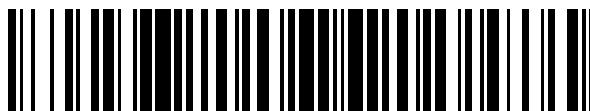


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 772**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10708139 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2406226**

54 Título: **Nicotinamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3**

30 Prioridad:

12.03.2009 EP 09003598

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

20.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 556 772 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

Nicotinamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3.

La invención se refiere a nicotinamidas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para la producción de medicamentos.

5 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
10 fundamental sobre la nocicepción.

Una característica fisiopatológica del dolor crónico es la hiperexcitabilidad de las neuronas. La excitabilidad neuronal depende decisivamente de la actividad de los canales de K^+ , ya que éstos determinan de forma decisiva el potencial de membrana en reposo de la célula y, por consiguiente, el umbral de excitabilidad. Los canales de K^+ heterómeros del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso
15 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).

20 Correspondientemente se ha podido demostrar que la retigabina, un agonista de KCNQ2/3, tiene un efecto analgésico en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost y col., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390).

Por consiguiente, el canal de K^+ KCNQ2/3 constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular de dolor seleccionado 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
25 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), manía/trastornos bipolares (Dencker y col., Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53), discinesias asociadas con distonía (Richter y col., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).
30

Existe la necesidad de otros compuestos con propiedades comparables o mejores, no sólo en cuanto a la afinidad por el KCNQ2/3 como tales (*potency, efficacy*).
35

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

40 Una interacción débil o inexistente con moléculas transportadoras que intervienen en la absorción y eliminación de medicamentos también se debe valorar como una indicación de una mejor biodisponibilidad y en todo caso menores interacciones medicamentosas. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen 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 deben esperar muy pocas o absolutamente ninguna interacción
45 medicamentosa.

También puede resultar ventajoso que los compuestos tengan 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 selectividad 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)
50 puede conducir a un mejor perfil de efectos secundarios y, con ello, a una mayor tolerancia.
55

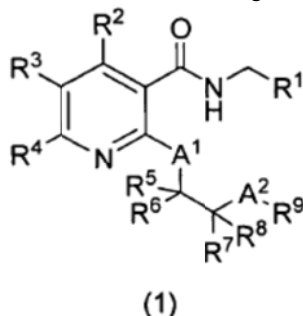
Por consiguiente, un objetivo de la invención consistía en proponer nuevos compuestos que presentaran ventajas con respecto a los compuestos del estado actual de la técnica. Los compuestos debían ser especialmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferentemente en medicamentos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

5 Este objetivo se resuelve mediante el objeto de las reivindicaciones.

En el estado actual de la técnica se conocen aril- o heteroarilamidas sustituidas que son adecuadas como receptores de EP₄ (WO 2005/105733). También se conocen compuestos que son adecuados como inhibidores de la enzima DPP-IV (WO 2007/015767) y de la enzima 11-β-HSD1 (WO 2008/012532).

10 Sorprendentemente se ha comprobado que las nicotinamidas sustituidas de la fórmula general (1) mostrada más abajo son adecuadas para el tratamiento del dolor. Además, se ha comprobado sorprendentemente que las nicotinamidas 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 nicotinamidas sustituidas actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal de K⁺ KCNQ2/3.

15 Un objeto de la invención son nicotinamidas sustituidas de fórmula general (1)



donde

A¹ representa CR¹⁰R¹¹ o S;

A² representa CR¹²R¹³, C(=O), O, S, S(=O) o S(=O)₂;

20 R¹ representa alquilo(C₁₋₁₀) o heteroalquilo(C₂₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C₁₋₈) o un heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso ser lineal o ramificada, saturada o no saturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida; o arilo o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida;

30 R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; metilo; CH₂-O-metilo; CH₂-OH; alquilo(C₂₋₆), O-alquilo(C₁₋₆), S-alquilo(C₁₋₆), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₇) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; NR^aR^b, representando R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₄), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclilo saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

40 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; alquilo(C₁₋₁₀), heteroalquilo(C₂₋₁₀), O-alquilo(C₁₋₁₀) o S-alquilo(C₁₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

con la condición de que, cuando R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan en cada caso H y A¹ representa S, A² no puede significar S, S(=O) o S(=O)₂;

5 o R⁵ y R⁶, o R⁷ y R⁸, o R¹⁰ y R¹¹, o R¹² y R¹³, o R⁵ y R¹¹, o R⁵ y R¹³, o R⁷ y R¹³, o R⁷ y R¹¹, o R¹¹ y R¹³, junto con el o los átomos de carbono que los unen, forman un cicloalquilo(C₃₋₈) o un heterociclilo de tres a ocho miembros de anillo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; teniendo los sustituyentes restantes correspondientes R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ el significado arriba indicado;

o R⁵ y R⁷, junto con el o los átomos de carbono que los unen, forman un cicloalquilo(C₃₋₈) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o un heterociclilo de tres a ocho miembros de anillo, insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; teniendo los sustituyentes restantes correspondientes R⁶, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ el significado arriba indicado;

10 R⁹ representa cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o representa CR^cR^d, significando R^c y R^d, en cada caso independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₄), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

15 con la condición de que, cuando A² representa O o S y R⁹ significa heterociclilo, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; la unión del heteroarilo o heterociclilo tiene lugar a través de un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

20 donde "sustituido con alquilo", "sustituido con heteroalquilo", "sustituido con heterociclilo" y "sustituido con cicloalquilo" significa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unidos 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(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; 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)₂NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-arilo; y S(=O)₂NH-heteroarilo(C₁₋₈);

35 "sustituido con arilo" y "sustituido con heteroarilo" 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 unidos 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(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; 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)₂NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-arilo; S(=O)₂NH-heteroarilo(C₁₋₈);

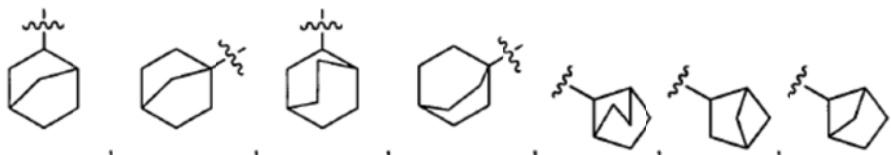
en forma de compuestos libres o sales de ácidos o bases fisiológicamente tolerables.

45 En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo" o "alquilo(C₁₋₁₀)", "alquilo(C₁₋₈)", "alquilo(C₁₋₆)", "alquilo(C₁₋₄)", "alquilo(C₁₋₂)" y "alquilo(C₂₋₆)" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos insaturados o saturados acíclicos, que pueden ser lineales o ramificados y sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, de 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, 1 a 2 o 2 a 6 átomos de C, respectivamente, es decir alcanilos(C₁₋₁₀), alquenilos(C₂₋₁₀) y alquinilos(C₂₋₁₀), o alcanilos(C₁₋₈), alquenilos(C₂₋₈) y alquinilos(C₂₋₈), o alcanilos(C₁₋₆), alquenilos(C₂₋₆) y alquinilos(C₂₋₆), o alcanilos(C₁₋₄), alquenilos(C₂₋₄) y alquinilos(C₂₋₄), o alcanilos(C₁₋₂), alquenilos(C₂) y alquinilos(C₂), o alcanilos(C₂₋₆), alquenilos(C₂₋₆) y alquinilos(C₂₋₆), respectivamente. Los alquenilos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinilos 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.

En el sentido de esta invención, las expresiones "heteroalquilo" o "heteroalquilo(C₂₋₁₀)" y "heteroalquilo(C₂₋₈)" incluyen grupos hidrocarburo alifáticos insaturados o saturados acíclicos de 2 a 10 átomos de C, es decir,

heteroalcanilos(C₂₋₁₀), heteroalquenos(C₂₋₁₀) y heteroalquinos(C₂₋₁₀), o de 2 a 8 átomos de C, es decir, heteroalcanilos(C₂₋₈), heteroalquenos(C₂₋₈) y heteroalquinos(C₂₋₈), que pueden en cada caso ser lineales o ramificados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, y en los que al menos uno y en caso dado también 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, N, NH y N(alquilo(C₁₋₈)), preferentemente N(CH₃), no pudiendo el átomo de carbono inicial de un heteroalquilo(C₂₋₁₀) o un heteroalquilo(C₂₋₈), a través del cual el heteroalquilo(C₂₋₁₀) o el heteroalquilo(C₂₋₈) se une con la estructura general superior correspondiente, estar sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, y no pudiendo los átomos de carbono adyacentes entre sí estar sustituidos al mismo tiempo por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos. En caso dado los grupos de heteroátomo NH y N(alquilo(C₁₋₈)) del heteroalquilo pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple. Los heteroalquenos(C₂₋₁₀) y los heteroalquenos(C₂₋₈) presentan al menos un enlace doble C-C o un enlace doble C-N, y los heteroalquinos(C₂₋₁₀) y los heteroalquinos(C₂₋₈) presentan al menos un enlace triple C-C. Preferentemente, el heteroalquilo se selecciona entre el grupo que incluye -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₂-CH₃, =CH-O-CH₃, =CH-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₃, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-CH₃, -CH=CH-NH-CH₃, -CH=CH-NH-CH₂-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-NH-CH₃, =CH-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₃, CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, CH₂-NH-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-NH-CH₃, CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂=N(CH₃) y -CH₂=N(CH₃).

Para los fines de esta invención, las expresiones "cicloalquilo", "cicloalquilo(C₃₋₁₀)", "cicloalquilo(C₃₋₇)" y "cicloalquilo(C₃₋₈)" significan hidrocarburos alifáticos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, o 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente, pudiendo los hidrocarburos estar saturados o insaturados (pero no ser aromáticos), y estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Además, los grupos cicloalquilo pueden estar puenteados de forma simple o múltiple, como por ejemplo en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Preferentemente, el cicloalquilo se selecciona 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 de anillo estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Son preferentes los grupos heterociclilo del grupo que incluye azetidino, aziridinilo, azepanilo, azocanilo, diazepanilo, ditiolanilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidroindenilo, dihidropiridinilo, dihidrofurano, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisoindolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxetano, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidropirranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroindolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidroisoxazolopiridinilo, tiazolidinilo y tiomorfolinilo.

En el sentido de esta invención, el concepto "arilo" significa hidrocarburos aromáticos de hasta 14 miembros de anillo, fenilos y naftilos entre otros. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Como ejemplos de grupos arilo se mencionan benzodioxolanilo y benzodioxanilo. Preferentemente, el arilo se selecciona entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Un arilo especialmente preferente es el fenilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

El concepto "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 grupo heteroarilo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. La unión 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 con 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. 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, purínilo, fenazínilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. Son especialmente preferentes el furilo, piridilo y tienilo.

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

En el sentido de la invención, las expresiones "arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo unidos a través de un heteroalquilo(C₂₋₈)" significan que el heteroalquilo(C₂₋₈) y arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo tienen los significados arriba definidos y el grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo está unido a la estructura general superior correspondiente a través de un grupo heteroalquilo(C₂₋₈). En todos los casos, la cadena heteroalquilo puede estar saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, y sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida. Si un átomo de carbono terminal del grupo heteroalquilo(C₂₋₈) se ha sustituido por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, la unión de un heteroarilo o un heterociclilo con el heteroátomo o el grupo de heteroátomos del heteroalquilo(C₂₋₈) tiene lugar a través de un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo. Por "átomo de carbono terminal" se entiende el átomo de carbono dentro del heteroalquilo(C₂₋₈) que, dentro de la cadena, esté más alejado de la estructura general superior correspondiente. Si el átomo de carbono terminal de un heteroalquilo(C₂₋₈) está sustituido por ejemplo por un grupo N(CH₃), éste es el que está situado más lejos de la estructura general superior dentro del heteroalquilo(C₂₋₈) y está unido al grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Preferentemente, el heteroalquilo(C₂₋₈) se selecciona entre el grupo que incluye -CH₂-NH-, -CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH=CH-O-CH₂-, -CH=CH-O-CH₂-CH₂-, =CH-O-CH₂-, =CH-O-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-O-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -CH=CH-NH-CH₂-, -CH=CH-NH-CH₂-CH₂-, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, =CH-NH-CH₂-, =CH-NH-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₂-, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, CH₂-NH-CH₂-O-CH₂-, CH₂-O-CH₂-NH-CH₂-, CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₂-, CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-, =CH-N(CH₃)-CH₂-, =CH-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂- y =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "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, por sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unidos a través de alquilo(C₁₋₈) o 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(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; 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)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", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" preferentes se seleccionan 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 unidos 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; 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).

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 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 unidos a través de un alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈); CHO; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; C(=O)alquilo(C₁₋₈), 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-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; 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)₂NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-arilo; 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.

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 unidos 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-(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)₂NH-alquilo(C₁₋₈); S(=O)₂NH-arilo; S(=O)₂NH-heteroarilo(C₁₋₈).

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 arilo-alquilo(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.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2ª generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en este caso ya no existe 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 R¹³ pueden estar

sustituídos eventualmente en cada caso, pero los sustituyentes correspondientes no pueden estar sustituidos de nuevo.

5 En algunos casos, los compuestos según la invención están definidos por sustituyentes que constituyen o portan un grupo arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o que junto con el o los átomos de carbono o heteroátomos como miembro o miembros de anillo forman un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. Tanto estos grupos arilo o heteroarilo como los sistemas de anillo aromáticos así formados pueden 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

10 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 sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o que junto con el o los átomos de carbono o heteroátomos como miembro o miembros de anillo forman un anillo, por ejemplo un cicloalquilo(C₃₋₁₀) o un heterociclilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido. 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 estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

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

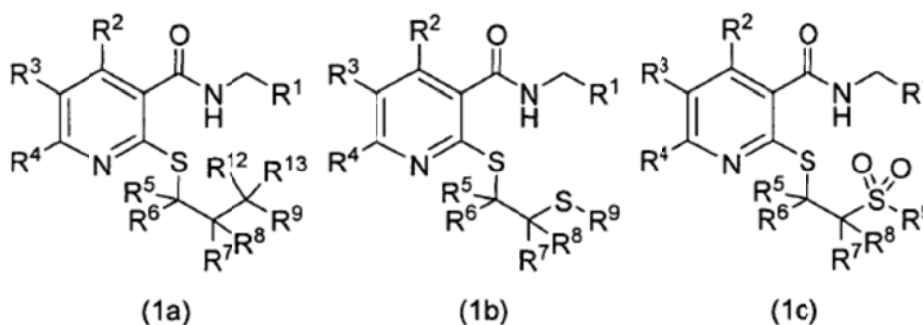
25 En el sentido de esta invención, por el concepto “sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable” se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El 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.

30 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 las sales amónicas, en especial las sales (mono-) o (di-)sódicas, (mono-) o (di-)potásicas, de magnesio o de calcio.

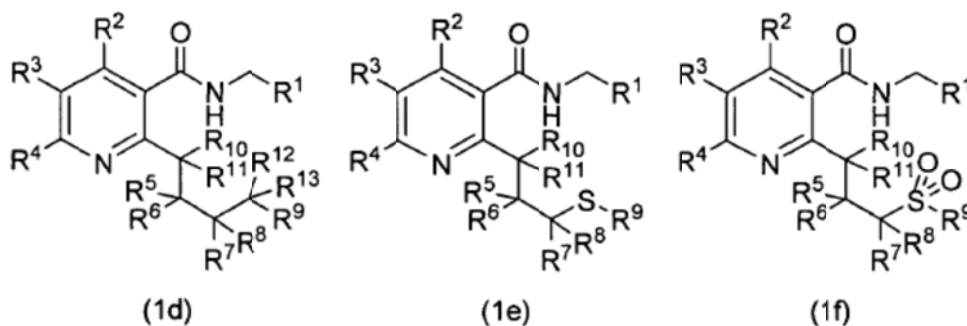
En formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (1) según la invención

35 A¹ representa S; y
A² representa CR¹²R¹³, O, S o S(=O)₂, preferentemente CR¹²R¹³, S o S(=O)₂, de forma especialmente preferente CR¹²R¹³.

Otras formas de realización preferentes de los compuestos de fórmula general (1) según la invención tienen la fórmula general (1a), (1b), (1c), (1d), (1e) o (1f):



40



Los compuestos de fórmulas generales (1a), (1b) y (1c) tienen una preferencia muy especial.

Los compuestos de fórmula general (1a) son particularmente preferentes.

En otra forma de realización preferente, el grupo R¹ representa

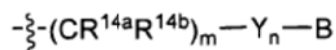
- 5 alquilo(C₁₋₁₀) o heteroalquilo(C₂₋₁₀), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, OH, =O, C(=O)-OH, OCF₃, NH₂, S(=O)₂OH, SH, SCF₃, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), S-alquilo(C₁₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, cicloalquilo(C₃₋₁₀) y heterociclilo, pudiendo los grupos alquilo arriba mencionados en cada caso estar saturados o insaturados, lineales o ramificados,
- 10 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, y pudiendo el cicloalquilo(C₃₋₁₀) o el heterociclilo en cada caso estar saturados o insaturados, 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, alquilo(C₁₋₈), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₈) y N(alquilo(C₁₋₈))₂;
- 15 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH;
- 20 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH,
- 25 cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unidos a través de alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), 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, 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 y tienilo 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, 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, y S(=O)₂OH,
- 30 donde la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida 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, =O, C(=O)-OH, OCF₃, NH₂, S(=O)₂OH, SH, SCF₃, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), S-alquilo(C₁₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, cicloalquilo(C₃₋₁₀) y heterociclilo, pudiendo los grupos alquilo arriba mencionados en cada caso ser saturados o insaturados, lineales o ramificados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple por 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, y pudiendo el cicloalquilo(C₃₋₁₀) o el heterociclilo en cada caso ser saturado o insaturado,
- 35 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(C₁₋₈), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂;

5 o arilo o heteroarilo unidos a través de alquilo(C₁₋₈) o heteroalquilo(C₂₋₈), en cada caso 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH;

10 pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, no sustituida o sustituida 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, =O, C(=O)-OH, OCF₃, NH₂, S(=O)₂OH, SH, SCF₃, alquilo(C₁₋₈), O-alquilo(C₁₋₈), S-alquilo(C₁₋₈), NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂, cicloalquilo(C₃₋₁₀) y heterociclilo, pudiendo los grupos alquilo arriba mencionados en cada caso ser 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, y pudiendo el cicloalquilo(C₃₋₁₀) o el heterociclilo en cada caso estar saturados o insaturados, 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, alquilo(C₁₋₈), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₈), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₈), N(alquilo(C₁₋₈))₂.

20 En otra forma de realización preferente, el sustituyente R¹ representa la siguiente estructura parcial (T1)



(T1)

donde

25 R^{14a} y R^{14b} 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 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(C₁₋₄), 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, alquilo(C₁₋₄), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂;

30 m representa 0, 1, 2 o 3;

Y representa O o NR¹⁵, siendo R¹⁵ igual a H; alquilo(C₁₋₄) 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, alquilo(C₁₋₄), OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂; o representa 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), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂;

40 n representa 0 o 1;

B 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, CN, OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH; 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH; arilo o

heteroarilo, en cada caso 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH.

Preferentemente

R^{14a} y R^{14b} 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)-OCH₃, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, en cada caso saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, no 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);

m representa 0, 1, 2 o 3;

Y representa O o NR¹⁵; siendo R¹⁵ igual a H; alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, no sustituido; o igual a cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado o insaturado, no sustituido;

n representa 0 o 1;

B 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, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SCF₃; cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterocicliolo, en cada caso saturados o insaturados, 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SCF₃; arilo o heteroarilo, en cada caso 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄-alquilo), N(C₁₋₄-alquilo)₂, SH, S-C₁₋₄-alquilo, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo y piridilo, pudiendo el bencilo, fenilo o piridilo 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH.

De forma especialmente preferente, R^{14a} y R^{14b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 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);

m representa 0, 1 o 2;

n representa 0; y

B representa alquilo(C₁₋₄) saturado, 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, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃ y CF₃; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado, no sustituido; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, en cada caso no sustituidos o 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃, S(=O)₂OH.

De forma totalmente preferente, R^{14a} y R^{14b} 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;

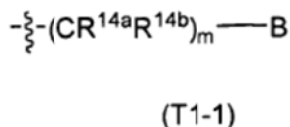
m representa 0, 1 o 2;

n representa 0; y

B representa metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; n-butilo; sec.-butilo; terc.-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo; fenilo, piridilo, tienilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos de forma simple, doble o triple por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl,

Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH.

En caso de n = 0, a partir de la estructura parcial (T-1) resulta para R¹ la estructura parcial (T1-1):



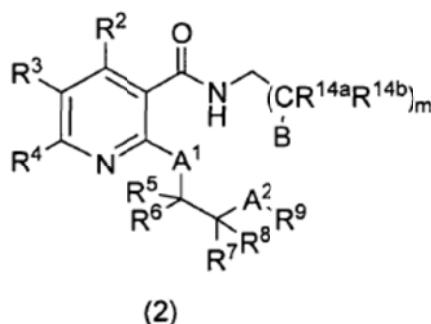
5 En una forma de realización preferente, en caso de n = 0, R^{14a} y R^{14b} representan, en cada caso independientemente entre sí H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; u O-(CH₂)₂-OH.

10 En una forma de realización preferente, en caso de m = 0, B representa fenilo, piridilo o tienilo 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH.

En una forma de realización preferente, en caso de m = 1 o 2, B representa ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo.

15 En una forma de realización preferente, en caso de m = 0, 1 o 2, B representa metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo o terc-butilo.

Otra forma de realización especialmente preferente de los compuestos de la fórmula (1) según la invención tiene la fórmula general (2):



20 En otra forma de realización preferente, los grupos R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; metilo; CH₂-O-metilo; CH₂-OH; alquilo(C₂₋₆), O-alquilo(C₁₋₆) o S-alquilo(C₁₋₆), 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 F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₇) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; NR^aR^b, representando R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₄) 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 OH, =O y O-alquilo(C₁₋₄), o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁₋₄).

30 Preferentemente, los grupos R², R³ y R⁴ 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.

35 De forma especialmente preferente, los grupos R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; CN; CF₃; O-metilo; OCF₃; S-metilo; SCF₃, pirrolidinilo, N(metilo)₂.

De forma totalmente preferente, los grupos R^2 , R^3 y R^4 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; metilo; etilo; O-metilo; CF_3 ; en particular H.

En otra forma de realización preferente, los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; alquilo(C_{1-6}); O-alquilo(C_{1-6}) o S-alquilo(C_{1-6}), 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 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});

5 o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^5 y R^{11} , o R^5 y R^7 , o R^5 y R^{13} , o R^7 y R^{13} , o R^7 y R^{11} , o R^{11} y R^{13} , junto con el átomo o los átomos de carbono que los une, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo, en cada caso 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, OH, =O y O-alquilo(C_{1-4}); teniendo los sustituyentes R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} restantes correspondientes el significado arriba mencionado;

15 o R^5 y R^7 , junto con el átomo o los átomos de carbono que los une, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso 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, OH, =O y O-alquilo(C_{1-4}); teniendo los sustituyentes R^6 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} restantes correspondientes el significado arriba mencionado.

20 Preferentemente, los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} 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; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; O-metilo; O-etilo; O-(CH_2)₂-O- CH_3 ; O-(CH_2)₂-OH; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^5 y R^{11} , o R^5 y R^{13} , o R^7 y R^{13} , o R^7 y R^{11} , o R^{11} y R^{13} , junto con el átomo o los átomos de carbono que los une, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso no sustituidos, teniendo los sustituyentes R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} restantes correspondientes el significado arriba mencionado.

25 De forma especialmente preferente, los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; OCF_3 ; SCF_3 ; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; O-metilo; S-metilo; o R^5 y R^7 forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido a voluntad por H, F, Cl, Me, Et, OMe, preferiblemente un anillo ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido.

30 De forma totalmente preferente, los grupos R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, F; Cl; H; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; en particular F; H; metilo; o etilo.

35 En particular, los grupos R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, H, F o metilo.

40 En otra forma de realización preferente, el grupo R^9 representa cicloalquilo(C_{3-10}) 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, NO_2 , CN, OH, =O, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; 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, NO_2 , CN, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , NH_2 , NH (alquilo(C_{1-4})), N (alquilo(C_{1-4}))₂, SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; o CR^cR^d , representando R^c y R^d , en cada caso independientemente entre sí, un grupo alquilo(C_{1-4}) 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, O-alquilo(C_{1-4}), CF_3 , OCF_3 y SCF_3 .

45 Preferentemente, R^9 representa cicloalquilo(C_{3-7}) saturado o insaturado, pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, en cada caso 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, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; fenilo, naftilo, piridilo o tienilo, en cada caso 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, NO_2 , CN, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; o CR^cR^d , representando R^c y R^d , en cada caso independientemente entre sí, alquilo(C_{1-4}) 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}).

50
55

De forma especialmente preferente, el grupo R⁹ se selecciona entre el grupo consistente en fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso 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, CN, OHO-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), CF₃, SH, S-alquilo(C₁₋₄) y SCF₃.

- 5 De forma totalmente preferente, R⁹ representa fenilo, piridilo o tienilo, 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, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, O-metilo, O-etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-butilo, O-sec-butilo, O-terc-butilo, OH, OCF₃, CF₃, SH, S-alquilo(C₁₋₄) y SCF₃.

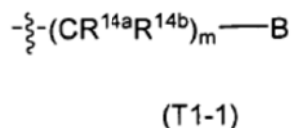
- 10 En particular, R⁹ representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, O-metilo, O-etilo, OCF₃, CF₃ y SCF₃.

En otra forma de realización especialmente preferente

A¹ representa S;

A² representa CR¹²R¹³;

- 15 R¹ representa la estructura parcial (T1-1)



donde

R^{14a} y R^{14b} 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 m representa 0, 1 o 2;

B representa metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo; fenilo, piridilo, tienilo, en cada caso no sustituidos o 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo(C₁₋₄)), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH;

- 25

R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; CN; CF₃; O-metilo; OCF₃; S-metilo; SCF₃;

- 30 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OCF₃; SCF₃; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; O-metilo; S-metilo; y

- 35 R⁹ representa ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso 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, OH, O-metilo, OCF₃, metilo, etilo y CF₃; fenilo 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, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, O-metilo, O-etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-butilo, O-sec-butilo, O-terc-butilo, OH, OCF₃, CF₃, SH, S-C₁₋₄-alquilo y SCF₃; o metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

Son particularmente preferentes los compuestos del siguiente grupo:

- 1 2-(3-fenil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 2 2-(3-ciclohexil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 40 3 2-[(3-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 4 N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 5 2-(4-metil-pentilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 7 2-(4-fenilbutil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 8 2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(ciclohexilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 45 9 N-(ciclohexilmetil)-2-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 10 2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;

12	N-(tiofen-2-il-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida;
13	N-(tiofen-2-il-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
16	2-(2-fenilsulfanil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
17	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
5	18 N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	19 2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	20 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	21 N-(tiofen-2-il-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
	22 2-[4-(4-fluorofenil)butil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
10	23 2-(3-fenilsulfanil-propil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	24 2-[[1-metil-2-fenilsulfanil-etil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	25 N-(cicloheptil-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
	26 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
	27 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
15	28 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(4-metil-pentilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	29 N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
	30 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
	31 N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida;
	32 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]-piridin-3-carboxilamida;
20	33 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-(3-fenil-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	34 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	35 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[3-(4-clorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	36 N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	37 N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
25	38 N-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	39 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	40 N-(ciclohexilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	41 N-(cicloheptilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	43 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
30	44 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-oxo-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	45 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(hexilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	46 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(2-fenoxi-etilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	47 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	48 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carboxilamida;
35	49 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	52 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(3-naftalen-1-ilpropilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	53 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-fluor-4-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	54 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	55 N-(ciclooctilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
40	56 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	57 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	59 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	60 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	61 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,5-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
45	62 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	63 N-[(2-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	64 N-[(3-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	65 N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	66 N-bencil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
50	67 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[(1-metil-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	68 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	69 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-fluor-5-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	70 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	71 N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
55	72 N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	73 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-hidroxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	74 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	75 N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	76 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(2-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
60	77 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	78 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-fenetilpiridin-3-carboxilamida;
	79 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[4-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	80 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	81 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-3-iletil)piridin-3-carboxilamida;
65	82 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-2-iletil)piridin-3-carboxilamida;
	83 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(2-hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;

	84	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	85	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(m-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
	86	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(o-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
5	87	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	88	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	89	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-4-iletil)piridin-3-carboxilamida;
	90	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(p-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
	91	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)butilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
10	92	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	93	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-2-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
	94	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-3-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
	95	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-4-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
	96	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-propilpiridin-3-carboxilamida;
	97	N-butil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
15	98	2-(3-piridin-3-ilpropilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	99	2-[3-(p-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	100	2-(4-fenil-butilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	101	2-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
20	102	2-(3-naftalen-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	103	2-[3-(m-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	104	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-2-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	105	2-[[1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	106	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-3-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
25	107	2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	108	2-[[2-bencilciclohexil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	109	2-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	110	2-[4-(3,4-difluorofenil)butilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	111	2-(3-piridin-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
30	113	2-[3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	114	2-[(3-fenilciclohexil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	116	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	117	N-(cicloheptilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	118	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	119	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
35	120	N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	121	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	122	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	123	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-metilciclohexil)metil]piridin-3-carboxilamida;
40	124	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	125	N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	127	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	128	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	129	3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzoato de metilo;
	130	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(2-metoxifenil)propil]piridin-3-carboxilamida;
45	132	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	133	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	134	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	135	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
	136	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(naftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
50	137	N-(2,3-dihidro-[1,4]benzodioxin-6-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	138	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-morfolin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	139	N-(2,3-dihidrobenzofuran-6-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	140	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	141	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
55	142	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	144	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	145	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-5-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	146	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	148	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metilpiridin-3-carboxilamida;
60	149	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	150	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(quinolin-7-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	151	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-2-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	152	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-3-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	153	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1(R)-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
65	154	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1(S)-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	155	2-[[2-bencilciclopentil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;

- 156 N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
 157 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,4]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
 158 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-([1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 159 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
 5 160 N-[[4-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il]metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 161 N-[(4-etil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 162 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
 163 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metil-3-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 10 164 N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
 165 2-[[3,3-difluor-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-piridin-3-carboxilamida;
 166 2-[[3,3-difluor-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 168 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(3-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
 170 N-butil-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 15 171 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida;
 172 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida;
 173 N-[(4-fluor-2-hidroxifenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 174 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 175 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
 20 176 N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 177 2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 178 N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
 179 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
 180 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
 25 181 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 182 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 183 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(m-tolilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 184 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(3,5-dimetilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
 185 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-propilpiridin-3-carboxilamida;
 30 186 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-hexilpiridin-3-carboxilamida;
 187 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
 188 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
 189 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
 190 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
 35 191 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
 192 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-pentilpiridin-3-carboxilamida;
 193 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida;
 194 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxipropil)piridin-3-carboxilamida;
 195 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida;
 40 196 3-[[2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carbonil]amino]-propanoato de metilo;
 197 ácido 3-[[2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carbonil]amino]-propiónico;
 198 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-dimetilaminoetil)piridin-3-carboxilamida;
 199 2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
 200 2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 45 201 N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 202 2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 203 N-(3-metilbutil)-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 204 2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
 205 N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
 50 206 N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 207 N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 208 N-(3-metilbutil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 209 2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
 210 N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]-sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
 55 211 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)-ropil]sulfanil]-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxilamida;
 224 N-[(4-fluor-2-metoxifenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;

o sus sales fisiológicamente tolerables.

60 Las nicotinamidas sustituidas según la invención, y en cada caso también los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención es un medicamento que contiene al menos una nicotinamida sustituida de fórmula general (1) según la invención, donde los grupos R^1 - R^{13} tienen 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 de soporte, 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, 5 píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en spray o aerosoles. La elección de los adyuvantes, etc. y de la cantidada 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 pastillas, grageas, 10 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 sprays. 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. Los compuestos según la invención también se 15 pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, como 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 los canales KCNQ2/3 y ejercen un efecto agonista o antagonista, en particular un efecto agonista.

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. 20

Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en 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, migraña, trastornos cognitivos, discinesias asociadas con distonía y/o incontinencia urinaria. 25

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.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos una nicotinamida 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. 30

Es preferente la utilización de al menos una nicotinamida 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, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, trastornos cognitivos, discinesias asociadas con distonía y/o incontinencia urinaria. 35

Es especialmente preferente la utilización de al menos una nicotinamida 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 nicotinamida sustituida según la invención y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia. 40

Otro objeto de la invención es al menos una nicotinamida 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. 45

Otro objeto de la invención es al menos una nicotinamida 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, migraña, trastornos cognitivos, discinesias asociadas con distonía y/o incontinencia urinaria. 50

Es especialmente preferente al menos una nicotinamida 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 nicotinamida 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).

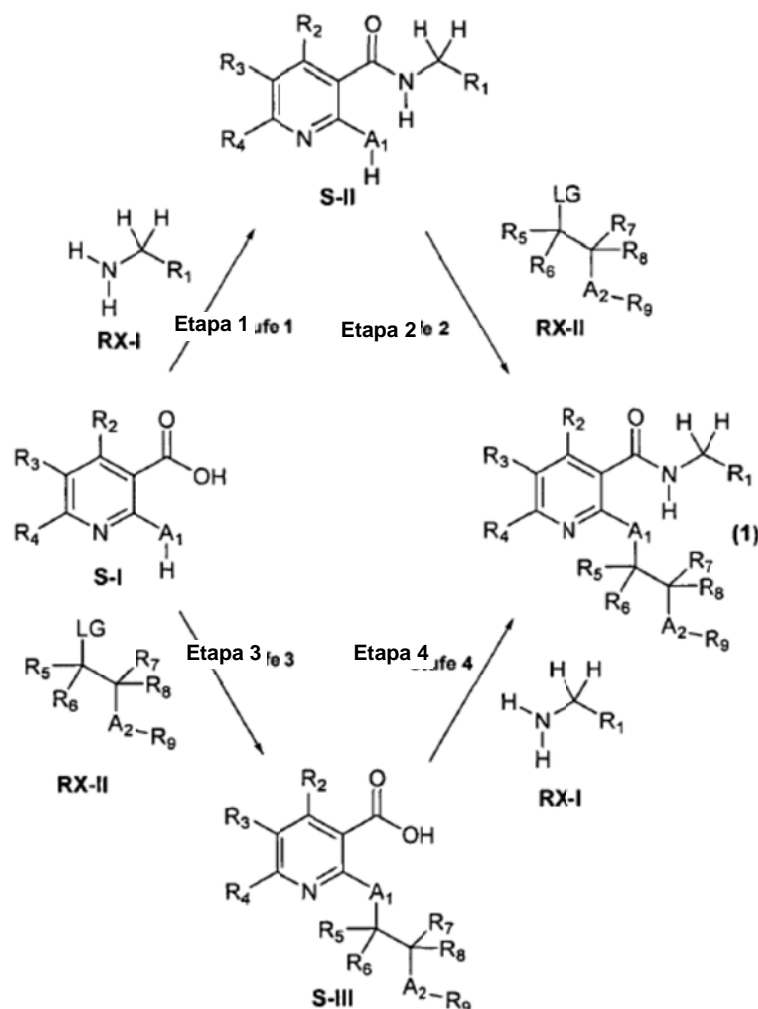
10 Preferentemente, las nicotinamidas sustituidas según la invención tienen un valor EC_{50} de a lo sumo 5 μM o a lo sumo 3 μM , preferiblemente a lo sumo 2 μM o a lo sumo 1 μM , de forma especialmente preferente a lo sumo 0,9 μM o a lo sumo 0,6 μM , de forma totalmente preferente a lo sumo 0,5 μM o a lo sumo 0,3 μM , y en particular a lo sumo 0,2 μM o a lo sumo 0,1 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".

15 Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de las nicotinamidas sustituidas según la invención.

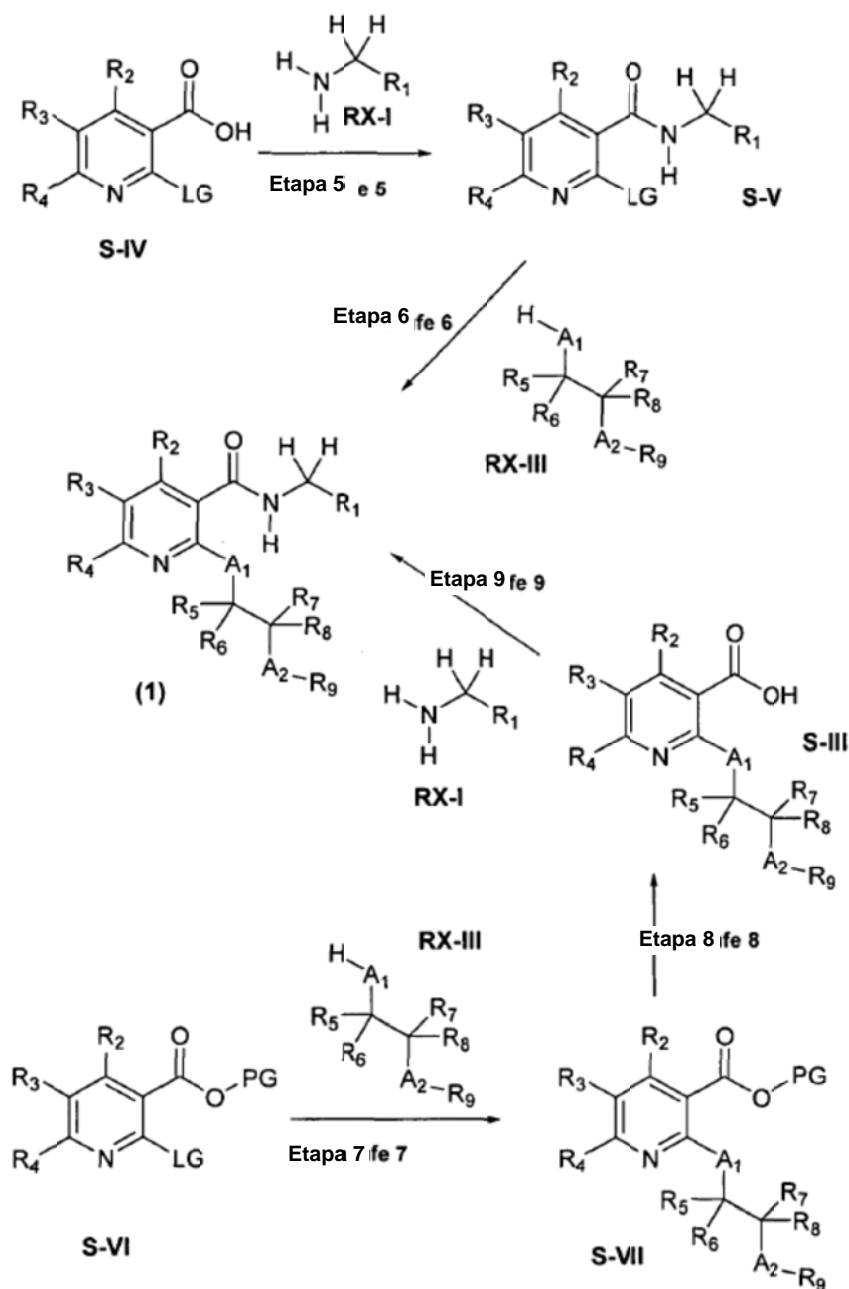
Las sustancias químicas y los reactivos utilizados en las reacciones abajo descritas se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

Esquema de reacción general

20 **Esquema 1:**



- 5 En la **etapa 1**, los ácidos de fórmula general **S-I** se someten a reacción con las aminas de fórmula general **RX-I** en un medio de reacción, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en éter, THF, MeCN, MeOH, EtOH, DMF y DCM, en caso dado en presencia de un reactivo de acoplamiento, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en BOP, DCC, EDC, HATU, HBTU y HOAt, en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en NEt₃, piridina, DMAP y DIPEA, preferiblemente a temperaturas de -70°C a 100°C, en caso dado en presencia de radiación de microondas, para obtener las amidas de la fórmula general **S-II**.
- 10 Alternativamente, según la **etapa 1**, los ácidos de fórmula general **S-I** se transforman en primer lugar con reactivos, por ejemplo seleccionados entre el grupo (COCl)₂, PCl₃, POCl₃ o SOCl₂ en un medio de reacción, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en tolueno, DMF, DCM, o piridina a temperaturas de -70°C a 100°C, en caso dado en presencia de radiación de microondas, para obtener los cloruros de ácido correspondientes, y después se someten a reacción con las amidas de fórmula general RX-I en un medio de reacción, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en éter, THF, MeCN, MeOH, EtOH, DMF y DCM, con o sin adición de al menos una base orgánica o inorgánica, por ejemplo NEt₃, DMAP, piridina o DIPEA, en caso dado en presencia de al menos una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en NEt₃, DMAP, piridina y DIPEA, o una base inorgánica, preferentemente a temperaturas de -70°C a 100°C, en caso dado en presencia de radiación de microondas, para obtener las amidas de la fórmula general **S-II**.
- 15
- 20 En la **etapa 2**, los compuestos de la fórmula general **S-II** se someten a reacción con los compuestos de fórmula general **RX-II**, donde LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, en un medio de reacción, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en acetona, etanol, éter, metanol, THF, MeCN, tolueno y DMF, en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio, butil-litio, hidruro de sodio, etilato de sodio o terc-butolato de potasio, o una base orgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en NEt₃, piridina, DMAP y DIPEA, preferentemente a temperaturas de -70°C a 100°C, en caso dado en presencia de radiación de microondas, para obtener los compuestos de fórmula general (1).
- 25
- En la **etapa 3**, los ácidos de fórmula general **S-I** se someten a reacción con los compuestos de fórmula general **RX-II**, donde LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, mediante el procedimiento descrito en la **etapa 2**, para obtener los compuestos de fórmula general **S-III**.
- 30 En la **etapa 4**, los ácidos de fórmula general **S-III** se someten a reacción con las aminas de fórmula general **RX-I** mediante el procedimiento descrito en la **etapa 1**, para obtener los compuestos de fórmula general (1).

Esquema 2 (solo para A₂ = S u O)

5 En la **etapa 5**, los ácidos de fórmula general **S-IV**, donde LG representa un grupo saliente, preferentemente para un haluro o metanosulfonato, de forma especialmente preferentemente cloro, se someten a reacción con las aminas de fórmula general **RX-I** mediante el procedimiento descrito en la **etapa 1**, para obtener los compuestos de fórmula general **S-V**.

10 En la **etapa 6**, los compuestos de fórmula general **S-V** se someten a reacción con los compuestos de fórmula general **RX-III**, donde A₁ representa O o S, en un medio de reacción, preferentemente éter, THF, MeCN, tolueno y DMF, en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada entre el grupo consistente en carbonato de potasio, hidruro de sodio, metilato de sodio o terc-butolato de potasio, a temperaturas de -70°C a 100°C, en caso dado en presencia de radiación de microondas, para obtener los compuestos de fórmula general **(1)**.

15 En la **etapa 7**, los compuestos de fórmula general **S-VI**, donde LG representa un grupo saliente, preferentemente un haluro o metanosulfonato, de forma especialmente preferentemente cloro, y PG representa un grupo protector, preferentemente metilo o etilo, se someten a reacción con los compuestos de fórmula general **RX-III**, donde A₁ representa S o O, mediante el procedimiento descrito en la **etapa 6**, para obtener los compuestos de fórmula **S-VII**.

En la **etapa 8**, los ésteres de fórmula general **S-VII**, donde PG representa un grupo protector, preferentemente metilo o etilo, se dividen en un medio de reacción, preferentemente seleccionado entre el grupo consistente en etanol, metanol, MeCN, THF o agua, o cualquier mezcla de éstos, en caso dado añadiendo una base inorgánica, preferentemente hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, a una temperatura de 0°C a 120°C, para obtener los ácidos de fórmula general **S-III**.

La reacción en la **etapa 9** corresponde a la **etapa 1** del esquema 1.

Descripción de las síntesis

Abreviaturas

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

45 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).

50 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 VB-006: ácido 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-nicotínico

55 A una solución de 1,54 ml (11,0 mmol) de diisopropilamina en THF (10 ml) se añadió gota a gota a -10°C 4,4 ml (11,0 mmol, 2,5M en hexano) de solución de BuLi. A continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -10°C.

5 Esta solución se añadió gota a gota a -75°C a una solución de 685 mg (5,0 mmol) de ácido 2-metil-nicotínico en THF (2 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -75°C y 60 minutos a 0°C , y después se enfrió a -55°C . A esta temperatura se añadieron 1,62 g (7,5 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno y la solución de reacción se agitó durante 1 hora a -55°C . Después de calentar a TA y otras 16 horas de agitación a TA, se mezcló con agua (30 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Luego se extrajo con EE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE), con lo que se obtuvieron 1,28 g (4,7 mmol, 93%) de ácido 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-nicotínico.

Síntesis del producto intermedio VB-007: ácido 2-(4-fenilbutil)nicotínico

10 A partir de 2,1 g (15,0 mmol) de ácido 2-metilnicotínico y 5,5 g (22,5 mmol) de 1-yodo-3-fenilpropano, mediante el procedimiento descrito en la etapa previa VB006, se obtuvieron 2,9 g (11,3 mmol, 75%) de ácido 2-(4-fenilbutil)nicotínico.

Síntesis del producto intermedio VB-008: ácido 2-(3-(fenilsulfonil)propil)-nicotínico

15 A partir de 2,1 g (15,0 mmol) de ácido 2-metilnicotínico y 4,6 g (22,5 mmol) de (2-cloroetil)fenilsulfona, mediante el procedimiento descrito en la etapa previa VB006, se obtuvieron 0,7 g (2,4 mmol, 16%) de ácido 2-(3-(fenilsulfonil)propil)nicotínico.

Síntesis del producto intermedio VC001: (2-cloropropan-1-il)-(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano (mezcla 5:4)

a) Síntesis de 1-(feniltio)propan-2-ona

20 Una solución de 5,1 ml (50,0 mmol) de tiofenol y 4,22 ml (52,5 mmol) de cloroacetona en DMF (30 ml) se mezcló con 13,8 g (100,0 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 2 horas a TA. A continuación se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE/hex 15:85), con lo que obtuvieron 7,7 g (46,3 mmol, 93%) de 1-(feniltio)propan-2-ona.

b) Síntesis de 1-(feniltio)propan-2-ol

25 Una solución de 2,46 g (14,8 mmol) de 1-(feniltio)propan-2-ona en metanol (18 ml) se mezcló en porciones bajo enfriamiento (baño de hielo) con 732 mg (19,2 mmol) de NaBH_4 . Después, la mezcla se agitó durante otras 2 horas bajo enfriamiento (baño de hielo). Luego se extinguió con AcOH (17 ml) y a continuación se concentró en vacío. El residuo se recogió con una mezcla éter/agua y se neutralizó con NaHCO_3 . Las fases se separaron y la fase orgánica se secó mediante MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 15:85), con lo que se obtuvieron 1,3 g (7,7 mmol, 52%) de 1-(feniltio)propan-2-ol.

c) Síntesis de una mezcla 5:4 de (2-cloropropan-1-il)-(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano

30 A una solución de 1,29 g (7,7 mmol) de 1-(feniltio)propan-2-ol y 92 ml (1,2 mmol) de piridina en tolueno (30 ml) se le añadió gota a gota bajo enfriamiento (baño de hielo) una solución de 1,7 ml (23,0 mmol) de cloruro de tionilo en tolueno (20 ml). Después, la mezcla se calentó durante 3 horas bajo reflujo. Después de enfriar a TA, se extinguió con una mezcla de hielo/agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 1:9), con lo que se obtuvieron 1,13 g (6,1 mmol, 79%) de una mezcla de (2-cloropropan-1-il)-(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano (5:4). Esta mezcla se utilizó en las reacciones posteriores sin ninguna purificación adicional.

Síntesis del producto intermedio VC005: 1-(3-bromo-1,1-difluoropropil)-4-fluorobenceno

a) Síntesis de acetato de 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-ditiolan-2-il)etilo

40 Una solución de 2,0 g (9,5 mmol) de acetato de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropilo en DCM (40 ml) se mezcló sucesivamente con 1,79 g (19,0 mol) de etano-1,2-ditioil y 680 mg (4,76 mmol) de trifluoruroterato de boro. A continuación se agitó durante 16 horas a TA y después se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 10M. Luego se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y 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 una SC (hexano / EE 24:1) del residuo se obtuvieron 1,8 g (6,3 mmol, 66%) de acetato de 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-ditiolan-2-il)etilo.

b) Síntesis de acetato de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propilo

50 Una solución de 2,0 g (7,0 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en DCM (4 ml) en un recipiente de reacción de plástico se mezcló sucesivamente con una solución de HFpiridina al 30% (7 ml) y una solución de 500 mg (1,75 mmol) de acetato de 2-(2-(4-fluorofenil)-1,3-ditiolan-2-il)etilo en DCM (2 ml). La mezcla se calentó a 0°C bajo agitación a lo largo de 2 horas y después se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . A

continuación se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Como residuo se obtuvieron 250 mg (1,08 mmol, 62%) de acetato de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propilo, que se siguió sometiendo a reacción sin ninguna purificación adicional.

5 c) Síntesis de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol

Una solución de 1,9 g (8,2 mmol) de acetato de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propilo en EtOH (25 ml) se mezcló con una disolución acuosa de NaOH al 35% (6 ml) y se agitó durante 2 horas a TA. A continuación se concentró en vacío y el residuo se recogió con agua (80 ml). La solución se extrajo con EE (3 x 80 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / EE 9:1) del residuo se obtuvieron 1,1 g (5,8 mmol, 71%) de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol.

d) Síntesis de 1-(3-bromo-1,1-difluoropropil)-4-fluorobenceno

Una solución de 1,0 g (5,3 mmol) de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol en DCM (20 ml) se mezcló con 3,1 g (9,5 mmol) de tetrabromometano y se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron por porciones 2,48 g (9,5 mmol) de trifetilfosfina. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EE (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / EE 24:1) del residuo se obtuvieron 1,25 g (5,0 mmol, 94%) de 1-(3-bromo-1,1-difluoropropil)-4-fluorobenceno.

Síntesis del producto intermedio VC006: 1-(3-bromobutil)-3-(trifluorometil)benceno

a) Síntesis de 4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol

Una solución de 2,2 g (10,3 mmol) de 4-(3-(trifluorometil)fenil)but-3-en-2-ona en THF (20 ml) se mezcló por porciones a 0°C con 590 mg (15,4 mmol) de LiAlH₄ y a continuación se agitó durante 1 hora a TA. Después se extinguió con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ a 0°C y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con EE (3 x 60 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Como residuo se obtuvieron 2,0 g (9,2 mmol, 89%) de 4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol, que se siguió sometiendo a reacción sin ninguna purificación adicional.

b) Síntesis de 1-(3-bromobutil)-3-(trifluorometil)benceno

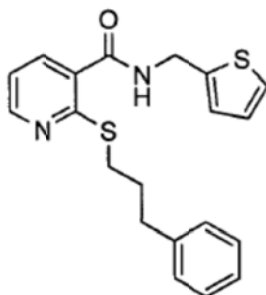
Una solución de 2,0 g (9,2 mmol) de 4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol en DCM (10 ml) se mezcló con 750 mg (11,0 mmol) de imidazol y 2,88 g (11,0 mmol) de trifetilfosfina. Después se añadieron gota a gota a 0°C 570 ml (11,0 mmol) de bromo y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. Luego se concentró en vacío. Después de una SC (hexano) del residuo se obtuvieron 2,0 g (7,1 mmol, 78%) de 1-(3-bromobutil)-3-(trifluorometil)benceno.

Síntesis de otros productos intermedios

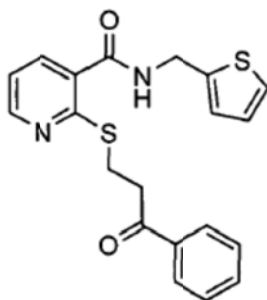
La síntesis de otros productos intermedios tuvo lugar mediante los procedimientos arriba descritos. En la Tabla 1 se indica qué procedimiento se utilizó para preparar cada compuesto. Para los especialistas será evidente qué materiales de partida y reactivos se utilizaron en cada caso.

35 **Tabla 1**

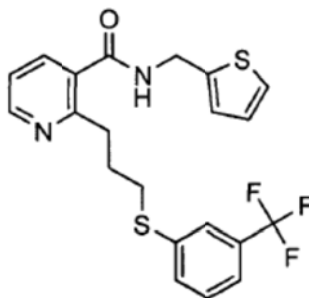
Producto intermedio	Designación química	Preparación análoga al producto intermedio
VB003	Ácido 2-(3-(feniltio)propil)nicotínico	VB006
VB004	Ácido 2-(3-(3-(trifluorometil)fenil-io)propil)- nicotínico	VB006
VB005	Ácido 2-(4-(3-trifluorometil-fenil)butil)-nicotínico	VB006
VB009	Ácido 2-(3-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-propil)nicotínico	VB006
VC002	(2-cloropropan-1-il)(4-fluorofenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(4-fluorofenil)sulfano (mezcla 3:2)	VC001
VC003	(2-cloropropan-1-il)(3-trifluorometilfenil) sulfano / (1-cloropropan-2-il)(3-trifluorometil-fenil)sulfano (mezcla 5:4)	VC001
VC004	(2-cloropropan-1-il)(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano (mezcla 5:13)	Véase el ejemplo 16

Síntesis de ejemplos de compuestos**Síntesis del ejemplo de compuesto 1: 2-(3-fenil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-il-metil)piridin-3-carboxilamida**

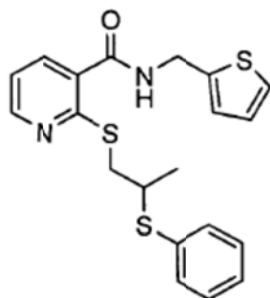
5 Una solución de 375 mg (1,5 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (3,5 ml) se mezcló con 227 mg (1,65 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadieron 369 mg (1,5 mmol) de 1-yodo-3-fenilpropano y la mezcla se agitó durante otros 3 días a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con una mezcla de EE/agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 1:1), con lo que se obtuvieron 382 mg (1,0 mmol, 69%) de 2-(3-fenil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 369,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 3: 2-[(3-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

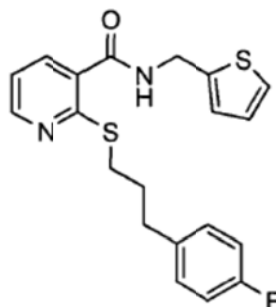
15 Una solución de 375 mg (1,5 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (3,5 ml) se mezcló con 227 mg (1,65 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadieron 252 mg (1,5 mmol) de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona y la mezcla se agitó durante otros 2 días a TA. Luego se concentró en vacío y el residuo se recogió con una mezcla de EE y una disolución acuosa de $NaHCO_3$ 1N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 1:1) y a través de una cristalización subsiguiente (EE / hexano) se obtuvieron 73 mg (0,2 mmol, 13%) de 2-[(3-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 383,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 13: N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida

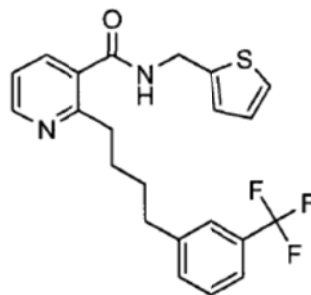
25 Una solución de 240 mg (0,7 mmol) de ácido 2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)tiopropil)nicotínico (VB004) en DCM (7 ml) se mezcló con 91 mg (0,6 mmol) de CDI y se agitó durante 30 minutos a TA. Después se añadieron 79 mg (0,7 mmol) de 2-(aminometil)tiofeno y la mezcla se agitó durante otros 5 días a TA. A continuación se lavó con una disolución acuosa de NH_4Cl 4M (2 x 10 ml) y una disolución de $NaHCO_3$ 1 M (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó mediante $MgSO_4$, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE), con lo que se obtuvieron 134 mg (0,3 mmol, 44%). MS: m/z 437,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 16: 2-(2-fenilsulfanil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

5 Una solución de 1,25 g (5,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (12 ml) se mezcló con 1,51 g (11,0 mmol) K_2CO_3 y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadieron 930 mg (5,0 mmol) de una mezcla 5:4 de (2-cloropropan-1-il)-(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano (VC001) y se agitó durante otras 18 horas a TA. Después se concentró en vacío. El residuo se recogió con una mezcla de EE/agua y las fases orgánicas reunidas se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. Mediante SC (EE / hex 3:7 \rightarrow 1:1) se recuperaron 400 mg (2,1 mmol, 43%) de una mezcla 5:13 de (2-cloropropan-1-il)-(fenil)sulfano / (1-cloropropan-2-il)(fenil)sulfano (VC004) y una fracción mixta que contenía 2-(2-fenilsulfanil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. A partir de ésta se aislaron por cristalización (EE) 255 mg (0,6 mmol, 13%) de 2-(2-fenilsulfanil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 401,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 17: 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

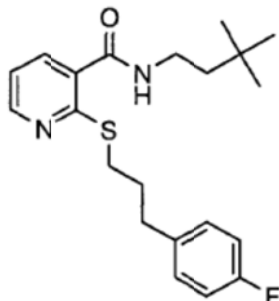
15 Una solución de 375 mg (1,5 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (6 ml) se mezcló con 227 mg (1,65 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación, se añadieron 325 mg (1,5 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Después se concentró en vacío y el residuo se recogió con una mezcla de EE/agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EE. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 1:2), con lo que se obtuvieron 428 mg (1,1 mmol, 74%) de 2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 3871 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 21: N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[4-[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida

25 Una solución de 323 mg (1,0 mmol) de ácido 2-(4-(3-trifluorometil-fenil)butil)nicotínico (VB005), 113 mg (1,0 mmol) de 2-(aminometil)-tiofeno y 381 mg (1,0 mmol) de HATU en THF (8 ml) se mezcló con NEt_3 y se agitó durante 4 días a TA. Después se concentró en vacío. El residuo se recogió con EE y se lavó con una disolución acuosa de NH_4Cl 1M y una disolución acuosa de $NaHCO_3$ 1M. La fase orgánica se secó mediante $MgSO_4$, se filtró y se concentró en

vacío. El residuo se purificó mediante SC (EE / hex 3:1), con lo que se obtuvieron 221 mg (0,5 mmol, 53%). MS: m/z 419,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 42: N-(3,3-dimetil-butil)-2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida



5

a) Síntesis de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propil)nicotínico

Una solución de 2,5 g (16,3 mmol) de ácido 2-mercaptanicotínico en DMF (40 ml) se mezcló con 4,9 g (35,8 mmol) de K₂CO₃ y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación, se añadieron 3,5 g (16,3 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno y la mezcla se agitó durante otras 72 horas a TA. Después se diluyó con agua y EE y se ajustó a un pH 5-6 con ácido acético 5M. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó mediante MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (EE / hexano 1:2 → 5:1) del residuo se obtuvieron 2,2 g (7,6 mmol, 47%) de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propil)nicotínico.

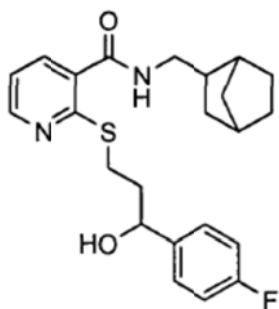
10

b) Síntesis de N-(3,3-dimetilbutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida

Una solución de 200 mg (0,69 mmol) de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propil)nicotínico y 92 µl (0,69 mmol) de 3,3-dimetil-butilamina en THF (11 ml) se mezcló con 274 mg (0,72 mmol) de HATU y 100 µl (0,72 mmol) de NEt₃ y se agitó durante 16 horas a TA. A continuación, se diluyó con EE. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M y una disolución acuosa de NH₄Cl 4M, se secó mediante MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 2:1) del residuo se obtuvieron 173 mg (0,46 mmol, 67%) de N-(3,3-dimetilbutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 375,2 [M+H]⁺.

15

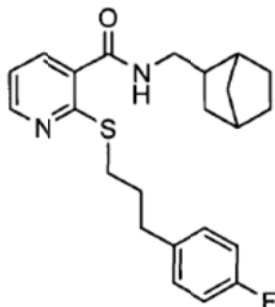
20 **Síntesis del ejemplo de compuesto 50: N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida**



25

Una solución de 400 mg (0,97 mmol) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida (ejemplo de compuesto 43) en MeOH (10 ml) se enfrió a 0°C y se mezcló por porciones con 18 mg (0,49 mmol) de NaBH₄. A continuación se agitó durante 2 horas a 0°C y durante 1 hora a TA. Después, la solución de reacción se vertió sobre agua helada y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó mediante MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 2:1 → 1:1) del residuo se obtuvieron 180 mg (0,43 mmol, 45%) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 415,2 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 51: N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida



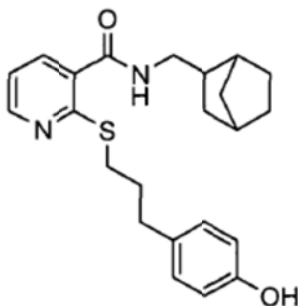
a) Síntesis de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida

- 5 Una solución de 6,2 g (40,0 mmol) de ácido 2-mercaptonicotínico en THF (320 ml) se mezcló sucesivamente con 5,0 g (40,0 mmol) de biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetanoamina, 16,0 g (42,0 mmol) de HATU y 5,8 ml (42,0 mmol) de NEt_3 y se agitó durante 4 días a TA. A continuación, se diluyó con EE. La fase acuosa se separó, se lavó con una disolución acuosa de Na_2CO_3 1M y una disolución acuosa de NH_4Cl 4M, se secó mediante MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Con el residuo se llevó a cabo una SC (hexano / EE 7:3 \rightarrow 1:1 \rightarrow 3:7). El producto predepurado
- 10 obtenido se disolvió en NaOH acuoso 1N (100 ml) y la solución se lavó con éter. La fase acuosa se ajustó a un pH \sim 2 con ácido clorhídrico 2M. El precipitado formado se filtró, se lavó con pentano y se secó en vacío. De este modo se obtuvieron 5,3 g (20,2 mmol, 50%) de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida.

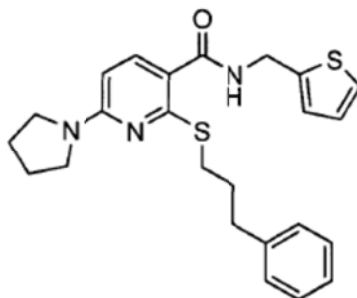
b) Síntesis de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida

- 15 Una solución de 308 mg (1,18 mmol) de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida en DMF (5 ml) se mezcló con 178 mg (1,29 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 60 minutos a TA. Después se añadieron 255 mg (1,18 mmol) de 1-(3-bromopropil)-4-fluorobenceno y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a TA. Luego se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua, se secó mediante MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 2:1) del residuo se obtuvieron 333 mg (0,83 mmol, 71%) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

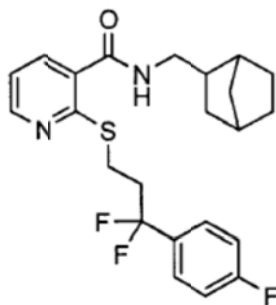
20 **Síntesis del ejemplo de compuesto 58: N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-hidroxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida**



- 25 Una solución de 483 mg (1,18 mmol) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida (ejemplo de compuesto 56) en DCM (50 ml) se enfrió a -60°C y a esta temperatura se mezcló con 11,8 ml (11,8 mmol, 1 M en DCM) de tribromuro de boro y se agitó durante 90 minutos a -60°C . Después de calentar la mezcla a TA se extinguió con una disolución acuosa de NaHCO_3 1M y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EE y las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, se secaron mediante MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Después de la cristalización (hexano / EE 2:1) del residuo se obtuvieron 393 mg (0,99 mmol, 84%) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[3-(4-hidroxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

Síntesis del ejemplo de compuesto 112: 2-(3-fenil-propilsulfanil)-6-pirrolidin-1-il-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

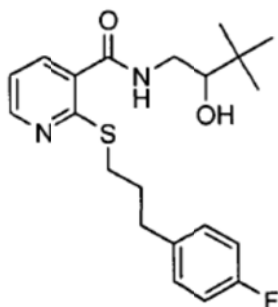
5 Una solución de 387 mg (1,0 mmol) de 6-fluor-2-(3-fenilpropil)io-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida (ejemplo de compuesto 225) en DMF (10 ml) se mezcló con 153 mg de K_2CO_3 y 71 mg (1,0 mmol) de pirrolidina y se agitó durante 2 horas a TA. A continuación, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 7:3) del residuo se obtuvieron 308 mg (0,7 mmol, 71%) de 2-(3-fenil-propilsulfanil)-6-pirrolidin-1-il-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 438,2 $[M+H]^+$.

10 Síntesis del ejemplo de compuesto 115: N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida**a) Síntesis de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida**

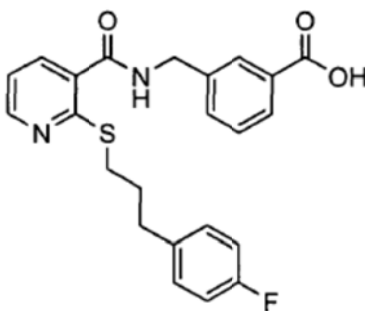
15 Una solución de 1,55 g (10,0 mmol) de ácido 2-mercaptonicotínico en DMF (30 ml) se mezcló con 4,82 g (15,0 mmol) de TBTU y 3,54 g (35 mmol) de N-metilmorfolina y se agitó durante 30 minutos a TA. Después se añadieron 1,25 g (10,0 mmol) de biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetanoamina y la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. A continuación, se diluyó con EE y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , agua, una disolución acuosa de $NaHCO_3$ 1N y salmuera. La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (DCM / MeOH 99:1) del residuo se obtuvieron 308 mg 1,39 g (5,3 mmol, 53%) de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida.

b) Síntesis de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)-propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida

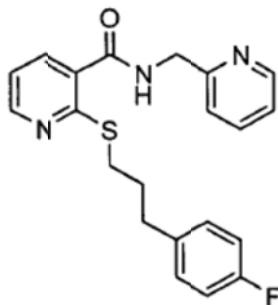
25 Una solución de 262 mg (1,0 mmol) de N-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-2-mercaptonicotinamida en DMF (3 ml) se mezcló sucesivamente con 553 mg (4 mmol) de K_2CO_3 y 268 mg (1,0 mmol) de metanosulfonato de 3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propilo y se calentó a 60°C durante 3 horas. A continuación, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 7:3) del residuo se obtuvieron 229 mg (0,5 mmol, 53%) de N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 435,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 126: 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida

5 Una solución de 350 mg (0,9 mmol) de N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida (ejemplo de compuesto 125) en EtOH (7 ml) se mezcló por porciones a 0°C con 70 mg (1,8 mmol) de NaBH₄. A continuación se agitó durante 2 horas a TA. Después se enfrió a 0°C, se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se concentró en vacío. El residuo se recogió con EE y la solución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 1M, agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 3:2) del residuo se obtuvieron 320 mg (0,82 mmol, 91 %) de 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 391,2 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 131: ácido 3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzoico

15 Una solución de 320 mg (0,73 mmol) de 3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (ejemplo de compuesto 129) en una mezcla de MeOH/THF (2:1 vv, 9 ml) se mezcló con una solución de 120 mg (2,92 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio en agua (4 ml) y se agitó durante 16 horas a TA. A continuación, se concentró en vacío. El residuo se recogió con agua y se lavó con EE. Después, la fase acuosa se ajustó a un pH ~2 con ácido clorhídrico 2M a 0°C. El precipitado formado se filtró, se recogió con tolueno y se concentró en vacío. El residuo se lavó con una mezcla de éter/pentano (1:4 vv), con lo que se obtuvieron 170 mg (0,4 mmol, 55%) de ácido 3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzoico. MS: m/z 425,1 [M+H]⁺.

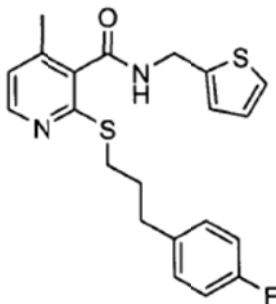
Síntesis del ejemplo de compuesto 143: 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

25 a) Síntesis de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)nicotínico

El ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)nicotínico se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo de compuesto 169, párrafo a).

b) Síntesis de 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

5 Una solución de 400 mg (1,37 mmol) de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)nicotínico en DCM (6 ml) se mezcló sucesivamente con 520 mg (2,74 mmol) de clorhidrato de EDC, 250 mg (1,64 mmol) de HOBT, 0,9 ml (5,48 mmol) de DIPEA y 180 mg (1,64 mmol) de piridin-2-il-metanoamina y se agitó durante 4 horas a TA. A continuación, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NH_4Cl y agua, se secaron mediante Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / EE 22:3) del residuo se obtuvieron 240 mg (0,63 mmol, 46%) de 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Síntesis del ejemplo de compuesto 147: 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida**

a) Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotin-nitrilo

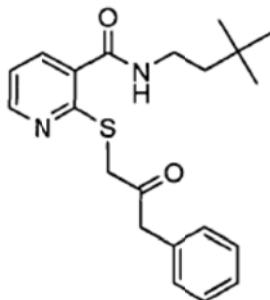
15 Una solución de 3,0 g (20 mmol) de 2-mercapto-4-metilnicotin-nitrilo en acetona (60 ml) se mezcló con 4,14 g (30 mmol) de K_2CO_3 y 5,2 g (30 mmol) de 1-(3-cloropropil)-4-fluorobenceno y después se calentó durante 16 horas a 60°C . A continuación, se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con agua (50 ml). Después se lavó con EE (200 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor ácido con ácido clorhídrico 6M (50 ml) y después se extrajo con EE (3 x 100 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 una SC (hexano / EE 9:1) del residuo se obtuvieron 3,5 g (12 mmol, 61%) de 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotin-nitrilo.

20 b) Síntesis de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotínico

25 500 mg (1,74 mmol) de 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotin-nitrilo se mezclaron con ácido clorhídrico al 50% (8 ml) y la solución de reacción se calentó durante 6 días a 140°C . A continuación, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EE (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Como residuo se obtuvieron 400 mg (1,31 mmol, 75%) de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotínico, que se siguieron sometiendo a reacción sin ninguna purificación adicional.

c) Síntesis de 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

30 A partir de 200 mg (0,66 mmol) de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)propiltio)-4-metilnicotínico y 80 μl (0,79 mmol) de tiofen-2-il-metanoamina se prepararon 120 mg (0,30 mmol, 45%) de 2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metil-N-(tiofen-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida mediante el procedimiento descrito para el ejemplo de compuesto 169, párrafo b). MS: m/z 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

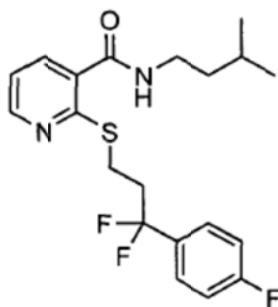
Síntesis del ejemplo de compuesto 167: N-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida

a) Síntesis de N-(3,3-dimetilbutil)-2-mercaptonicotinamida

5 Una solución de 1,50 g (9,7 mmol) de ácido 2-mercaptonicotínico en DMF (30 ml) se mezcló a 0°C con 5,84 ml (33,8 mmol) de DIPEA y 4,66 g (14,5 mmol) de TBTU. Después de 30 minutos de agitación a 0°C se añadieron 1,6 ml (11,6 mmol) de 3,3-dimetilbutano-1-amina y a continuación la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. Luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EE (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / acetona 1:1) del residuo se obtuvieron 1,4 g (5,9 mmol, 61%) de N-(3,3-dimetilbutil)-2-mercapto-nicotinamida.

b) Síntesis de N-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida

10 Una solución de 450 mg (2,0 mmol) de N-(3,3-dimetilbutil)-2-mercaptonicotinamida en acetona (10 ml) se mezcló con 840 mg (6,1 mmol) de K₂CO₃ y 340 mg (2,0 mmol) de 1-cloro-3-fenilpropan-2-ona y a continuación se calentó durante 1 hora a 50°C. Después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / EE 4:1) del residuo se obtuvieron 420 mg (1,1 mmol, 56%) de N-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 371,2 [M+H]⁺.

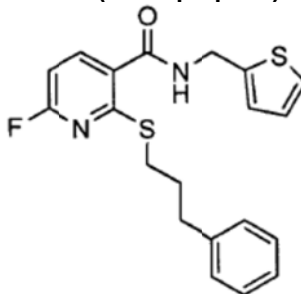
15 **Síntesis del ejemplo de compuesto 169: 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]-sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida**

a) Síntesis de ácido 2-(3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)nicotínico

20 Una solución de 620 mg (4,0 mmol) de ácido 2-mercaptonicotínico en DMF (10 ml) se mezcló con 1,02 g (4,0 mmol) de 1-(3-bromo-1,1-difluoropropil)-4-fluorobenceno (etapa previa VC005) y 1,67 g (12,0 mmol) de K₂CO₃ y se calentó durante 2 horas a 90°C. A continuación se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a un pH ~2 con ácido clorhídrico 6M. Después se extrajo con EE (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (hexano / EE 1:4) del residuo se obtuvieron 400 mg (1,2 mmol, 31%) de ácido 2-(3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)-propil)nicotínico.

25 b) Síntesis de 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida

30 Una solución de 150 mg (0,46 mmol) de ácido 2-(3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)nicotínico en DCM (10 ml) se mezcló a 0°C con 320 µl (1,83 mmol) de DIPEA y 350 mg (0,91 mmol) de HATU. Después de 30 minutos de agitación a 0°C se añadieron 63 µl (0,55 mmol) de 3-metilbutano-1-amina y a continuación la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. Luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Después de una SC (EE / hexano 7:3) del residuo se obtuvieron 100 mg (0,25 mmol, 55%) de 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)-piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 397,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 225: 6-fluor-2-(3-fenilpropil)tiofen-2-ilmetil]piridin-3-carboxilamida

a) Síntesis de 2,6-difluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida

795 mg (5,0 mmol) de ácido 2,6-difluornicotínico se disolvieron en cloruro de tionilo (15 ml) y la solución se calentó durante 2 horas a 80°C. A continuación, se concentró en vacío y el residuo se recogió con dioxano (15 ml). Después se añadieron 566 mg (5,0 mmol) de tiofen-2-il-metanoamina y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. A continuación, se concentró en vacío y el residuo se recogió con EE, se lavó con agua, con una disolución saturada de Na₂CO₃, de nuevo agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 7:3) del residuo se obtuvieron 605 mg (2,4 mmol, 48%) de 2,6-difluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida.

b) Síntesis de 6-fluor-2-(3-fenilpropiltio)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida

10 Una solución de 509 mg (2,0 mmol) de 2,6-difluor-N-(tiofen-2-ilmetil)nicotinamida en DMF (10 ml) se mezcló con 919 mg (6,0 mmol) de K₂CO₃ y 305 mg (2,0 mmol) de 3-fenilpropano-1-tiol y se agitó durante 1 hora a TA. A continuación, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Después de una SC (hexano / EE 4:1) del residuo se obtuvieron 336 mg (0,9 mmol, 43%) de 6-fluor-2-(3-fenilpropiltio)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida. MS: m/z 387,1 [M+H]⁺.

Síntesis de otros ejemplos de compuestos

La síntesis de otros ejemplos de compuestos tuvo lugar mediante los procedimientos arriba descritos. En la Tabla 2 se indica qué procedimiento se utilizó para preparar cada compuesto. Para los especialistas será evidente qué materiales de partida y reactivos se utilizaron en cada caso.

20

Tabla 2

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
2	2-(3-ciclohexil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	17	375,1
4	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxiletilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	17	439,1
5	2-(4-metil-pentilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	17	335,1
7	2-(4-fenilbutil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	13	351,1
8	2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(ciclohexilmetil)piridin-3-carboxilamida	13	401,2
9	N-(ciclohexilmetil)-2-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida	13	351,2
10	2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	13	401,1
12	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida	13	469,1
18	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	17	437,1
19	2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	16 (de VC002)	419,1
20	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	16 (de VC003)	469,1
22	2-[4-(4-fluorofenil)butil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	21	369,1
23	2-(3-fenilsulfanil-propil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	21	369,1
24	2-[(1-metil-2-fenilsulfanil-etil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	16 (de VC004)	401,1
25	N-(cicloheptilmetil)-2-[4-[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida	17	433,2
26	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[4-[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida	17	431,2
27	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	449,2
28	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(4-metil-pentilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	51	347,2
29	N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida	21	401,2
30	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida	21	399,2
31	N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida	21	483,2
32	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida	21	481,2
33	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(3-fenil-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	51	381,2
34	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[4-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	449,2
35	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-clorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	415,2
36	N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	417,1
37	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	421,1
38	N-[(2,2-dimetil-ciclopropil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	373,2
39	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	399,2
40	N-(ciclohexilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	387,2
41	N-(cicloheptilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	401,2
43	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	413,2
44	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-oxo-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	395,2
45	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(hexilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	51	347,2
46	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(2-fenoxi-etilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	51	383,2

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
47	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	451,2
48	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3,3,3-trifluoropropil]piridin-3-carboxilamida	51	387,1
49	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	401,2
52	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(3-naftalen-1-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	51	431,2
53	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-fluor-4-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	467,2
54	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	467,2
55	N-(ciclooctilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	415,2
56	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	411,2
57	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[4-metoxifenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	411,1
59	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	449,1
60	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	417,2
61	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,5-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	417,2
62	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	417,2
63	N-(2-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	399,1
64	N-(3-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	399,1
65	N-(4-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	399,1
66	N-bencil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	381,1
67	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[(1-metil-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	395,2
68	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	435,2
69	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-fluor-5-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	467,2
70	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	411,2
71	N-(3,4-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	417,1
72	N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	423,1
73	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-hidroxfenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	58	397,2
74	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	413,2
75	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)-2-metilpropilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	413,2
76	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-metoxifenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	411,1
77	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-metoxifenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	411,1
78	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-fenetil]piridin-3-carboxilamida	42	395,2
79	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[4-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	465,1
80	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida	42	449,1
81	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-3-iletil)piridin-3-carboxilamida	42	396,1
82	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-2-iletil)piridin-3-carboxilamida	42	396,1
83	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida	58	397,1
84	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida	58	397,1
85	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(m-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida	42	409,2

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
86	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(o-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida	42	409,2
87	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(trifluorometiloxi)fenil]metilpiridin-3-carboxilamida	42	465,1
88	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[4-hidroxi]fenilmetilpiridin-3-carboxilamida	42	397,1
89	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-4-ilet)piridin-3-carboxilamida	42	396,1
90	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(p-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida	42	409,2
91	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)butilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	413,2
92	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	435,2
93	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-2-ilpropil)piridin-3-carboxilamida	42	410,2
94	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-3-ilpropil)piridin-3-carboxilamida	42	410,2
95	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-4-ilpropil)piridin-3-carboxilamida	42	410,2
96	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-propilpiridin-3-carboxilamida	42	333,1
97	N-butil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	42	347,2
98	2-(3-piridin-3-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	167	370,1
99	2-[3-(p-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	167	383,1
100	2-(4-fenil-butilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	51	383,1
101	2-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	51	370,1
102	2-(3-naftalen-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	51	419,1
103	2-[3-(m-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	167	383,1
104	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-2-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	167	375,1
105	2-[(1-metil-3-fenilpropil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	51	383,1
106	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-3-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida	167	375,1
107	2-[(1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	167	451,1
108	2-[(2-benciciclohexil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	423,1
109	2-[3-(3-metil-5-(trifluorometil)fenil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	451,1
110	2-[4-(3,4-difluorofenil)butilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	419,1
111	2-(3-piridin-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	225	370,1
113	2-[3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	451,1
114	2-[3-(fenilciclohexil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	409,1
116	2-[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida	115	411,2
117	N-(cicloheptilmetil)-2-[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	115	437,2
118	2-[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	115	423,1
119	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	435,2
120	N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il-metil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	421,2
121	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	425,1
122	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	457,2
123	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-metilciclohexil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	401,2

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
124	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida	115	435,1
125	N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	389,2
127	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	382,1
128	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	382,1
129	3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzimidazol-5-ilmetil]piridin-3-carboxilamida	169	439,1
130	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(2-metoxifenil)propil]piridin-3-carboxilamida	169	439,2
132	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	51	463,1
133	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	361,2
134	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	389,2
135	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida	169	399,2
136	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(naftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	431,2
137	N-(2,3-dihidro-[1,4]benzodioxin-6-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	439,1
138	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-morfolin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	466,2
139	N-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il-metil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	423,1
140	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida	169	447,2
141	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida	169	400,2
142	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	399,2
144	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	143	388,1
145	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-5-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	143	388,1
146	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	143	372,1
148	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metilpiridin-3-carboxilamida	147	389,2
149	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	115	439,2
150	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(quinolin-7-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	143	432,1
151	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-2-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	143	458,2
152	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-3-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	143	458,2
153	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[[(1R)-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida]	115	371,2
154	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[[(1S)-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida]	115	371,2
155	2-[(2-bencilciclopropil)sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida	115	397,2
156	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	449,2
157	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,4]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida	143	400,2
158	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil]piridin-3-carboxilamida	143	373,1
159	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-piridin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	143	458,2
160	N-[[4-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il]metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	492,2
161	N-[(4-etil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	466,2
162	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]piridin-3-carboxilamida	169	452,2
163	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metil-3-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	437,2

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
164	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	115	435,2
165	2-[[3-(3-difluor-3-(trifluorometil)fenil)propil)sulfanil]-N-(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida	115	485,1
166	2-[[3-(3-difluor-3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	461,2
168	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(3-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	435,1
170	N-butil-2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	383,1
171	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida	169	385,1
172	2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida	169	349,1
173	N-(4-fluor-2-hidroxifenil)metil]-2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	58	415,1
174	2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	371,1
175	2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida	169	385,1
176	N-(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	413,1
177	2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	375,2
178	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	413,2
179	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	411,1
180	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	425,1
181	2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	375,1
182	2-[[3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	405,2
183	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(m-tolilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	431,1
184	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(3,5-dimetilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	445,1
185	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-propil]piridin-3-carboxilamida	169	369,1
186	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-hexil]piridin-3-carboxilamida	169	411,2
187	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	411,1
188	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	425,1
189	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	425,1
190	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida	169	407,1
191	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida	169	421,1
192	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-pentil]piridin-3-carboxilamida	169	397,1
193	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(3-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida	169	413,1
194	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-metoxipropil)piridin-3-carboxilamida	169	399,1
195	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida	169	413,1
196	3-[[2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]piridin-3-carbonil]aminoato de metilo	169	413,1
197	ácido 3-[[2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]piridin-3-carbonil]propiónico	131	399,1
198	2-[[3-(3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil)sulfanil]-N-(2-dimetilaminoetil)piridin-3-carboxilamida	169	398,1
199	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]-N-(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	431,1
200	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	393,2
201	N-(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	413,1

Ej. de comp.	Designación química	Síntesis análoga al ej. de comp.	MD m/z [M+H] ⁺
202	2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	375,2
203	N-(3-metilbutil)-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	425,2
204	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida	169	453,1
205	N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	435,2
206	N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	399,2
207	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	449,1
208	N-(3-metilbutil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	411,2
209	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida	169	415,1
210	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	453,2
211	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-hidroxietil)piridin-3-carboxilamida	169	71,1
224	N-[(4-fluor-2-metoxifenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida	169	429,1

Experimentos farmacológicos

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

5 Se cultivan células CHO-K1 humanas que expresan los canales KCNQ2/3 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%.

10 Antes de la siembra para las mediciones, las células se lavan con un tampón 1 x DPBS sin Ca²⁺/Mg²⁺ (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprenden mediante Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) del fondo del recipiente de cultivo (incubación con Accutase durante 15 minutos a 37°C). La determinación de la cantidad de células entonces presente se lleva a cabo con un CASYTM cell counter (modelo TCC, Schärfe System) para a continuación esparcir, 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 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%.

20 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.

25 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 así se determina el valor de fluorescencia F₁ de cada pocillo en un momento específico e invariable. A continuación se añaden 15 µl de una solución de KCl 100 mM (concentración final 92 mM) a cada pocillo. Acto seguido se mide la variación de la fluorescencia hasta obtener todos los valores de medición relevantes (en particular durante 5-30 minutos). En un momento específico después de la aplicación de KCl se determina un valor de fluorescencia F₂, en este caso en el momento del pico de fluorescencia.

35 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

40 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:

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

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

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

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

Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$, también se puede deducir una actividad agonista de un compuesto de objetivo cuando con la dosificación creciente del compuesto de objetivo se observa un aumento de $\frac{\Delta F}{F}$. Los cálculos de EC₅₀ se realizan con ayuda del software 'Prims v4.0' (GraphPad Software™).

5 Ensayo *tail flick* de baja intensidad en ratas

La eficacia antinociceptiva de la sustancia de ensayo frente a un estímulo térmico nódico agudo se determinó en el ensayo de rayo de calor (*tail flick*) en ratas de acuerdo con el método descrito por D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (criador: Janvier, Le Genest St. Isle, Francia) con un peso entre 200 y 250 g. Los animales se introdujeron individualmente en compartimentos de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado de un analgesímetro (modelo 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania). Se utilizaron 10 ratas por grupo. Antes de la administración de una sustancia de acuerdo con la invención se determinó dos veces, con un intervalo de cinco minutos, la latencia de retirada (tiempo desde la conexión del rayo de calor hasta la retirada repentina de la cola), y el valor medio se definió como tiempo de latencia de control. La intensidad del rayo de calor se eligió de tal modo que el tiempo de latencia de control era de 7 - 9 segundos. Después, la medición de la latencia de retirada se repitió 10, 20, 20 y 60 minutos después de la administración de la sustancia vía peroral. El efecto antinociceptivo de la sustancia de ensayo se determinó como el aumento del tiempo de latencia de retirada acuerdo con la siguiente fórmula:

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

En esta fórmula, T₀: tiempo de latencia de control antes de la administración de la sustancia, T₁: tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T₂: tiempo de exposición máximo del rayo de calor (30 segundos), MPR: maximum possible effect (efecto máximo posible).

Mediante análisis de varianza (mediciones NOVA reiteradas) se examinaron las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sustancia y el grupo de vehículo. El nivel de significación se ajustó a $\leq 0,05$.

Datos farmacológicos

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

Tabla 3

Ej. de compuesto	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	% eficacia de fluorimetría (retigabina 50 µM = 100%)	<i>Tail flick</i> de baja intensidad en ratas p.o. % efecto (dosis [mg/kg])
1	170	132	
2	1349	97	
3		53	
4	772	126	
5	435	161	
7		91	
8		37	
9	1354	157	
10		13	
12	2919	170	
13	302	200	
16	74	176	
17	128	176	
18	111	160	
19	37	171	
20	49	174	
21	364	126	
22	2350	150	
23	3766	163	

ES 2 556 772 T3

Ej. de compuesto	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	% eficacia de fluorimetría (retigabina 50 µM = 100%)	Tail flick de baja intensidad en ratas p.o. % efecto (dosis [mg/kg])
24	11	122	
25	1016	216	
26	126	244	
27	85	210	18 (10,0)
28	1571	192	
29	275	159	
30	630	261	
31	437	98	
32	3125	191	
33	451	242	
34	463	204	
35	242	221	
36	45	78	
37	74	89	
38	144	176	
39	250	250	
40	129	144	26 (21,5)
41	157	159	
42	128	164	
43	896	46	
44	2962	167	
45	1606	224	
46	672	238	
47	218	183	
48	148	183	
49	231	174	
50	1491	169	
51	198	192	49 (21,5)
52	496	190	
53	302	220	0 (10,0)
54	133	240	20 (10,0)
55	227	149	
56	1014	251	
57	252	83	
58	3875	174	
59	210	83	
60	263	236	
61	221	283	
62	182	274	
63	34	72	
64	49	100	
65	40	97	49 (10,0)
66	50	121	
67	113	290	
68	65	280	32 (10,0)
69	140	259	
70	244	308	
71	72	107	
72	85	85	
73	377	268	
74	62	260	
75	37	261	
76		33	
77	233	118	
78	319	53	
79	101	103	
80	77	104	
81	8023	89	
82	6457	96	
83	139	171	

ES 2 556 772 T3

Ej. de compuesto	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	% eficacia de fluorimetría (retigabina 50 µM = 100%)	Tail flick de baja intensidad en ratas p.o. % efecto (dosis [mg/kg])
84	3512	55	
85	394	59	
86		26	
87	101	116	
88	3759	53	
89	5447	72	
90		37	
91	184	241	
92	138	270	
93	2809	154	
94	2215	181	
95	2061	147	
96	660	194	
97	134	196	
98		29	
99	178	70	
100	1592	48	
101		38	
102	456	111	
103	111	129	
104	361	87	
105	479	166	
106	191	95	
107	57	119	20 (21,5)
108	165	143	
109	180	129	
110	462	110	
111	11061	61	
112	494	104	
113	5199	90	
114	553	128	
115	42	213	
116	62	186	ED ₅₀ 5,4
117	35	160	
118	37	159	
119		30	
120	307	61	
121	256	99	
122	153	94	
123	155	168	
124	17	114	ED ₅₀ 3,5
125	1404	99	
126	627	177	
127	1857	147	
128	1846	122	
129	325	122	
130	465	164	
131		25	
132	82	120	
133	106	185	61 (10,0)
134	268	224	40 (21,5)
135	3143	154	
136		28	
137	366	93	
138	417	92	
139	101	81	
140	312	88	
141	12773	86	
142	97	260	
143	1513	175	

ES 2 556 772 T3

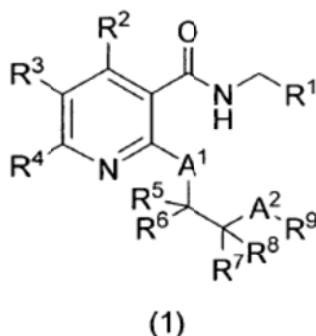
Ej. de compuesto	Fluorimetría EC ₅₀ [nM]	% eficacia de fluorimetría (retigabina 50 µM = 100%)	Tail flick de baja intensidad en ratas p.o. % efecto (dosis [mg/kg])
144	815	215	
145	1493	174	
146	2551	193	
147		34	
148	1958	85	
149	93	181	
150	1492	96	
151	667	95	
152	1292	89	
153	1251	155	
154	237	207	
155	657	159	
156	110	249	
157		88	
158		30	
159	670	113	
160	228	74	
161	145	67	
162	166	83	
163	537	89	
164	32	287	20 (4,64)
165	30	119	
166	46	206	
167	2714	77	
168	17	110	
169	19	224	ED ₅₀ 2,7
170	24	229	20 (4,64)
171	432	181	
172	1046	196	
173	156	185	
174	134	213	
175	126	173	
176	40	108	
177	76	192	
178	96	270	
179	378	234	
180	47	224	64 (10,0)
181	1552	254	
182	366	110	
183	43	109	
184		23	
185	167	212	
186	236	191	
187	805	231	
188	315	210	
189	287	161	
190	26	214	
191	37	202	
192	32	195	
193	371	206	
194	232	203	
195	48	122	
196	3710	190	
197	14717	128	
198	8840	110	
199	20	124	
200	40	230	
201	40	128	
202	71	235	
203	20	233	

ES 2 556 772 T3

Ej. de compuesto	Fluorimetría EC₅₀ [nM]	% eficacia de fluorimetría (retigabina 50 µM = 100%)	<i>Tail flick</i> de baja intensidad en ratas p.o. % efecto (dosis [mg/kg])
204	11	125	
205	28	294	
206	40	293	
207	34	119	
208	27	207	
209	9	228	
210	14	276	
211	8828	87	
212	427	184	

REIVINDICACIONES

1. Nicotinamidas sustituidas de fórmula general (1)



donde

- 5 A^1 representa $CR^{10}R^{11}$ o S;
- A^2 representa $CR^{12}R^{13}$, $C(=O)$, O, S, $S(=O)$ o $S(=O)_2$;
- 10 R^1 representa alquilo(C_{1-10}) o heteroalquilo(C_{2-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo unido a través de un alquilo(C_{1-8}) o un heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso ser lineal o ramificada, saturada o no saturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida; o arilo o heteroarilo unidos a través de un alquilo(C_{1-8}) o heteroalquilo(C_{2-8}), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, pudiendo la cadena alquilo o heteroalquilo en cada caso ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida;
- 15 R^2 , R^3 y R^4 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; metilo; CH_2 -O-metilo; CH_2 -OH; alquilo(C_{2-6}), O-alquilo(C_{1-6}), S-alquilo(C_{1-6}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 20 NR^aR^b , representando R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-4}), saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclilo saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 25 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; alquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{2-10}), O-alquilo(C_{1-10}) o S-alquilo(C_{1-10}), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{3-10}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 30 con la condición de que, cuando R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan en cada caso H y A^1 representa S, A^2 no puede significar S, $S(=O)$ o $S(=O)_2$;
- 35 o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^5 y R^{11} , o R^5 y R^{13} , o R^7 y R^{13} , o R^7 y R^{11} , o R^{11} y R^{13} , junto con el o los átomos de carbono que los unen, forman un cicloalquilo(C_{3-8}) o un heterociclilo de tres a ocho miembros de anillo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; teniendo los sustituyentes restantes correspondientes R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} el significado arriba indicado;
- 40 o R^5 y R^7 , junto con el o los átomos de carbono que los unen, forman un cicloalquilo(C_{3-8}) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o un heterociclilo de tres a ocho miembros de anillo, insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; teniendo los sustituyentes restantes correspondientes R^6 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} el significado arriba indicado;
- R^9 representa cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o

múltiple o no sustituido; o representa CR^cR^d, significando R^c y R^d, en cada caso independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₄), en cada caso saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

5 con la condición de que, cuando A² representa O o S y R⁹ significa heterociclilo, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; la unión del heteroarilo o heterociclilo tiene lugar a través de un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

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

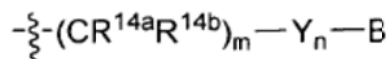
15 "sustituido con arilo" y "sustituido con heteroarilo" significa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, en cada caso independientemente entre sí, por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo(C₁₋₈); heteroalquilo(C₂₋₈); arilo; heteroarilo; cicloalquilo(C₃₋₁₀); heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₁₀) o heterociclilo unidos 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(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; 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);

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

35 2. Nicotinamidas sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque

A¹ representa S y A² representa CR¹²R¹³, O, S o S(=O)₂.

3. Nicotinamidas sustituidas según la reivindicación 1 o 2, caracterizadas porque R¹ representa la estructura parcial (T1)



(T1)

40 donde

R^{14a} y R^{14b} 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 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(C₁₋₄), 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, alquilo(C₁₋₄), OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂;

m representa 0, 1, 2 o 3;

Y representa O o NR¹⁵, siendo R¹⁵ igual a H; alquilo(C₁₋₄) 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, alquilo(C₁₋₄), OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂; o representa 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), OCF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄) y N(alquilo(C₁₋₄))₂;

n representa 0 o 1;

B 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, CN, OH, =O, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃ y S(=O)₂OH; 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH; arilo o heteroarilo, en cada caso 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, 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 y tienilo 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, 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 y S(=O)₂OH.

4. Nicotinamidas sustituidas según la reivindicación 3, caracterizadas porque

R^{14a} y R^{14b} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 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);

m representa 0, 1 o 2;

n representa 0; y

B representa alquilo(C₁₋₄) saturado, 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, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃ y CF₃; cicloalquilo(C₃₋₁₀) saturado, no sustituido; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, en cada caso no sustituidos o 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, NO₂, CN, OH, O-alquilo(C₁₋₄), OCF₃, alquilo(C₁₋₄), C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₄), N(alquilo(C₁₋₄))₂, SH, S-alquilo(C₁₋₄), SCF₃, S(=O)₂OH.

5. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizadas porque R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; metilo; CH₂-O-metilo; CH₂-OH; alquilo(C₂₋₆), O-alquilo(C₁₋₆) o S-alquilo(C₁₋₆), 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 F, Cl, Br, I, OH, =O y O-alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₇) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; NR^aR^b, representando R^a y R^b, en cada caso independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₄) 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 OH, =O y O-alquilo(C₁₋₄), o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁₋₄).

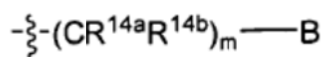
6. Nicotinamidas sustituidas según la reivindicación 5, caracterizadas porque R², R³ y R⁴ representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo; CN; CF₃; O-metilo; OCF₃; S-metilo; SCF₃.

7. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizadas porque R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} 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; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; O-metilo; O-etilo; O-(CH_2)₂-O- CH_3 ; O-(CH_2)₂-OH; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; o R^5 y R^6 , o R^7 y R^8 , o R^{10} y R^{11} , o R^{12} y R^{13} , o R^5 y R^{11} , o R^5 y R^7 , o R^5 y R^{13} , o R^7 y R^{13} , o R^7 y R^{11} , o R^{11} y R^{13} , junto con el átomo o los átomos de carbono que los unen, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso no sustituidos, teniendo los sustituyentes R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} restantes correspondientes el significado arriba mencionado.
8. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizadas porque R^9 representa cicloalquilo(C_{3-10}) o heterociclilo, en cada caso saturados o insaturados, no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple copn uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, =O, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple por uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , NH_2 , NH (alquilo(C_{1-4})), N (alquilo(C_{1-4}))₂, SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 ; o CR^cR^d , representando R^c y R^d , en cada caso independientemente entre sí, alquilo(C_{1-4}) 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-alquilo(C_{1-4}), CF_3 , OCF_3 y SCF_3 .
9. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizadas porque R^9 representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple por uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), CF_3 , SH, S-alquilo(C_{1-4}) y SCF_3 .
10. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizadas porque

A^1 representa S y

A^2 representa $CR^{12}R^{13}$;

R^1 representa la estructura parcial (T1-1)



(T1-1)

- donde
- R^{14a} y R^{14b} 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-(CH_2)₂-O- CH_3 ; u O-(CH_2)₂-OH; m representa 0, 1 o 2;
- B representa metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; terc-butilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo; fenilo, piridilo, tienilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos de forma simple, doble o triple por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo(C_{1-4}), OCF_3 , alquilo(C_{1-4}), C(=O)-OH, CF_3 , NH_2 , NH (alquilo(C_{1-4})), N (alquilo(C_{1-4}))₂, SH, S-alquilo(C_{1-4}), SCF_3 y S(=O)₂OH;
- R^2 , R^3 y R^4 representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; metilo; etilo; CF_3 u O-metilo;
- R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan, en cada caso independientemente entre sí, H; F; Cl; metilo; etilo; n-propilo, isopropilo; ciclopropilo;
- R^9 representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso no sustituidos o sustituidos de forma simple o múltiple por uno o más sustituyentes seleccionados, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, O-metilo, O-

etilo, O-n-propilo, O-isopropilo, O-butilo, O-sec-butilo, O-terc-butilo, OH, OCF₃, CF₃, SH, S-alquilo(C₁₋₄) y SCF₃.

11. Nicotinamidas sustituidas según una de las reivindicaciones 1-10, seleccionadas entre el siguiente grupo:

- 5
1
2
3
4
5
7
10
8
9
10
12
13
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
43
44
45
46
47
48
49
50
54
55
56
57
59
60
61
62
63
64
60
65
66
67
68
69
- 2-(3-fenil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-(3-ciclohexil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-[(3-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
2-(4-metil-pentilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-(4-fenilbutil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(ciclohexilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(ciclohexilmetil)-2-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(bencenosulfonil)propil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-il-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-il-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
2-(2-fenilsulfanil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-ilmetil)-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(tiofen-2-il-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
2-[4-(4-fluorofenil)butil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-(3-fenilsulfanil-propil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
2-[(1-metil-2-fenilsulfanil-etil)sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
N-(cicloheptil-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]butil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(4-metil-pentilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[(4-fluorofenil)sulfanil]propil]piridin-3-carboxilamida;
N-(cicloheptilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]propil]-piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-(3-fenil-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-4-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-[3-(4-clorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(3,5-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(ciclohexilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(cicloheptilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(3-oxo-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(hexilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(2-fenoxi-etilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[2-(4-fluorofenoxi)etilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-(3-naftalen-1-ilpropilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-3-fluor-4-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(ciclooctilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,5-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(2-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(3-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-bencil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[(1-metil-3-fenilpropil)sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-3-fluor-5-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;

	70	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-metoxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	71	N-[(3,4-difluorofenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	72	N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	73	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(3-hidroxifenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
5	74	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	75	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	76	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(2-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	77	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	78	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-fenetilpiridin-3-carboxilamida;
10	79	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[4-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	80	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	81	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-3-iletil)piridin-3-carboxilamida;
	82	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-2-iletil)piridin-3-carboxilamida;
	83	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(2-hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
15	84	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-hidroxifenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	85	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(m-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
	86	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(o-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
	87	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(trifluorometiloxi)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	88	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[4-hidroxifenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
20	89	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-piridin-4-iletil)piridin-3-carboxilamida;
	90	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[2-(p-tolil)etil]piridin-3-carboxilamida;
	91	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)butilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	92	N-(5-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(2,4,5-trifluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	93	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-2-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
25	94	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-3-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
	95	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-piridin-4-ilpropil)piridin-3-carboxilamida;
	96	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-propilpiridin-3-carboxilamida;
	97	N-butil-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	98	2-(3-piridin-3-ilpropilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
30	99	2-[3-(p-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	100	2-(4-fenil-butilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	101	2-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	102	2-(3-naftalen-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	103	2-[3-(m-tolil)propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
35	104	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-2-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	105	2-[[1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	106	N-(tiofen-2-ilmetil)-2-(3-tiofen-3-il-propilsulfanil)piridin-3-carboxilamida;
	107	2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
40	108	2-[[2-bencilciclohexil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	109	2-[3-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	110	2-[4-(3,4-difluorofenil)butilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	111	2-(3-piridin-2-il-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	113	2-[3-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
45	114	2-[[3-fenilciclohexil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	116	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	117	N-(cicloheptilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	118	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tiofen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	119	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
50	120	N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	121	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	122	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-fenilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	123	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-metilciclohexil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	124	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	125	N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
55	127	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	128	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(piridin-4-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	129	3-[[[2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carbonil]amino]metil]benzoato de metilo;
	130	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(2-metoxifenil)propil]piridin-3-carboxilamida;
	132	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
60	133	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	134	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	135	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
	136	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(naftalen-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	137	N-(2,3-dihidro-[1,4]benzodioxin-6-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
65	138	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-morfolin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	139	N-(2,3-dihidrobenzofuran-6-ilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;

	140	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]metil]piridin-3-carboxilamida;
	141	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
	142	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
5	144	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	145	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tiazol-5-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	146	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	148	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-4-metilpiridin-3-carboxilamida;
	149	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
10	150	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(quinolin-7-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	151	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-2-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	152	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-3-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	153	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1R]-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	154	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[[1S]-1-metil-3-fenilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
15	155	2-[(2-bencilciclopentil)sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	156	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	157	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[3-(1H-[1,2,4]triazol-1-il)propil]piridin-3-carboxilamida;
	158	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(1,3,4)oxadiazol-2-ilmetil]piridin-3-carboxilamida;
	159	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(3-piridin-4-ilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
20	160	N-[[4-(ciclopropilmetil)-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il]metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	161	N-[(4-etil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	162	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-6-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
25	163	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(3-metil-3-fenilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	164	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	165	2-[[3,3-difluor-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-piridin-3-carboxilamida;
	166	2-[[3,3-difluor-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]-N-(3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
30	168	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(3-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	170	N-butil-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	171	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida;
	172	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilamida;
	173	N-[(4-fluor-2-hidroxifenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
35	174	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	175	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
	176	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	177	2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	178	N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(4-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
40	179	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
	180	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
	181	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	182	2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]-N-(2-metoxi-3,3-dimetilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	183	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(m-tolilmetil)piridin-3-carboxilamida;
45	184	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(3,5-dimetilfenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	185	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-propilpiridin-3-carboxilamida;
	186	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-hexilpiridin-3-carboxilamida;
	187	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
	188	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
50	189	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piridin-3-carboxilamida;
	190	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(furan-2-ilmetil)piridin-3-carboxilamida;
	191	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-[(5-metilfuran-2-il)metil]piridin-3-carboxilamida;
	192	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-pentilpiridin-3-carboxilamida;
	193	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(3-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida;
55	194	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxipropil)piridin-3-carboxilamida;
	195	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-metoxibutil)piridin-3-carboxilamida;
	196	3-[[2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carbonil]amino]-propanoato de metilo;
	197	ácido 3-[[2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]piridin-3-carbonil]amino]-propiónico;
	198	2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-N-(2-dimetilaminoetil)piridin-3-carboxilamida;
60	199	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
	200	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	201	N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	202	2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metilpropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
	203	N-(3-metilbutil)-2-[[1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
	204	2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-[(4-fluorofenil)metil]piridin-3-carboxilamida;
65	205	N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)propil]sulfanil]-piridin-3-carboxilamida;
	206	N-(1-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;

- 5
- 207** N-[(4-fluorofenil)metil]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
208 N-(3-metilbutil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
209 2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]sulfanil]-N-(3-metilbutil)piridin-3-carboxilamida;
210 N-(7-biciclo[2.2.1]heptanilmetil)-2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3,3-difluoropropil]-sulfanil]piridin-3-carboxilamida;
211 2-[[3,3-difluor-3-(4-fluorofenil)-ropil]sulfanil]-N-(2-hidroxi-etil)piridin-3-carboxilamida;
224 N-[(4-fluor-2-metoxifenil)metil]-2-[3-(4-fluorofenil)propilsulfanil]piridin-3-carboxilamida;
- o sus sales fisiológicamente tolerables.
- 10 **12.** Medicamento que contiene al menos una nicotinamida sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 11, en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de éstos, de los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente tolerables, y en caso dado aditivos y/o adyuvantes y/o en caso dado otros principios activos.
- 15 **13.** Utilización de al menos una nicotinamida sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 11, en cada caso en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de éstos, del compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente tolerables, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, epilepsia, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, trastornos cognitivos, discinesias asociadas con distonía y/o incontinencia urinaria.
- 20 **14.** Nicotinamida sustituida según una de las reivindicaciones 1 a 11, en cada caso en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de éstos, del compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente tolerables, para el tratamiento del dolor, epilepsia, estados de ansiedad, dependencia, manía, trastornos bipolares, migraña, trastornos cognitivos, discinesias asociadas con distonía y/o incontinencia urinaria.