



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107978- -00000-0000

Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "Z- Mercaptoquinolin-3-
carboxamidas sustituidas como
moduladores de KCNQ2/3"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CANACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 24 de Agosto /2011



No. 11-107978-00000-0000
 Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
 (71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, D-52078**
AACHEN, ALEMANIA
 Lugar de
 Constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
 O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
 (74) Teléfono: **3132408 Fax: 3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **1) Sven KÜHNERT**
 (72) Dirección: **Krahnkopfstrasse 5,**
52355 Düren, Alemania
2) Gregor BAHRENBURG
Auf Aderich 38,
52156 Monschau-Konzen, Alemania
3) Achim KLESS
Berensberger Winkel 14,
52072 Aachen, Alemania
4) Wolfgang SCHRÖDER
Auf der Hörn 92,
52074 Aachen, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/001509** Fecha **11 DE MARZO DE 2010**
 Publicación Internacional No. **WO 2010/102811** Fecha **16 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

TITULO (54) "2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas como
moduladores de KCNQ2/3"

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	EUROPA	12/03/2009	09003597.3

Comprobante de pago No. 11-0080146	Fecha: 19 DE AGOSTO DE 2011
11-0080403	22 DE AGOSTO DE 2011
11-0080404	22 DE AGOSTO DE 2011

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

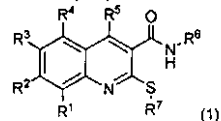
(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **EUROPEA**
(31) No. DE SOLICITUD: **09003597.3** (72) INVENTORES: **Sven KÜHNERT
Gregor BAHRENBERG
Achim KLESS
Wolfgang SCHRÖDER**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **12 DE MARZO DE 2009**
(33) PAÍS: **EUROPA** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/001509** Fecha **11 DE MARZO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/102811** Fecha **16 DE SEPTIEMBRE DE 2010**
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: **"2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3"**

RESUMEN:

2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1),



CARACTERIZADA porque

R⁰ representa al alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo C₂₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple; o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple; R¹, R², R³, R⁴ significan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

R⁵ representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

R⁶ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

R⁷ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

donde "alquilo sustituido", "heteroalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; CN; CF₃; =O; =NH; =C(NH₂)₂; NO₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;

donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;

a excepción del siguiente compuesto:

N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida;

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

ANEXOS

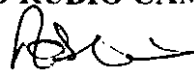
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el*
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Exp 02-113541*
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
la Judicatura



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0080146

Bogotá D.C., Agosto 19 de 2011 - 13:51:11

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766154	19/08/2011	1.299.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR UNIDITARIO	VR CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	243.000.00	243.000.00
				\$243.000.00
			=====	

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107978- -00000-0000

Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 130

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0080403
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 11:33:11

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO	NI 830.000.228
------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766143	22/08/2011	3.061.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	328.000.00 328.000.00
			\$328.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-107978- -00000-0000
Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0080404
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 11:33:11

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO	NI 830.000.228
------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411766143	22/08/2011	3.061.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00 162.000.00
			\$162.000.00
			=====

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-107978- -00000-0000
Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

COPIA AUTENTICA DE ESTE
DOCUMENTO REPOSA EN EL EXP 02-113541



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglestraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, enseñas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios

For patents, designs, trademarks, ensigns, commercial names. License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglestraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Râques

(Managing Director) (Head of Patent Dptm.)

Pa. Dr. Hallfeldt

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. September 2010 (16.09.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/102811 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 215/54 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/001509

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. März 2010 (11.03.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09003597.3 12. März 2009 (12.03.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Ziegler-
strasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHNERT, Sven
[DE/DE]; Krahkopfstrasse 5, 52355 Düren (DE). BAH-
RENBURG, Gregor [DE/DE]; Auf Aderich 38, 52156
Monschau-Konzeln (DE). KLESS, Achim [DE/DE]; Be-
rensberger Winkel 14, 52072 Aachen (DE). SCHRÖ-
DER, Wolfgang [DE/DE]; Auf der Hörn 92, 52074 Aa-
chen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

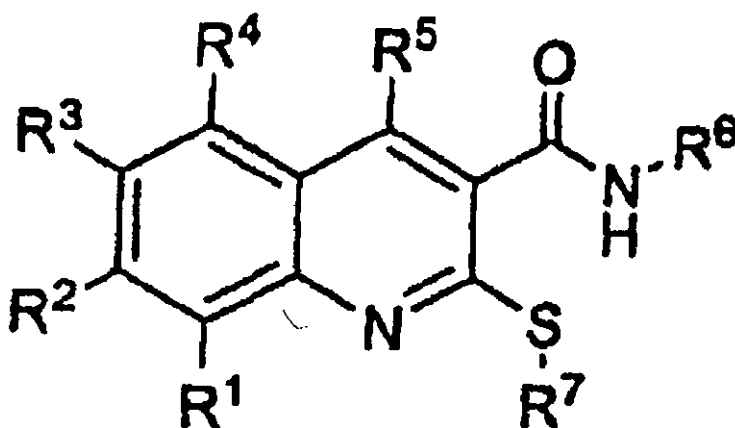
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: SUBSTITUTED 2-MERCAPTOQUINOLINE-3-CARBOXAMIDES AS KCNQ2/3 MODULATORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-MERCAPTOCHINOLIN-3-CARBOXAMIDE ALS KCNQ2/3 MODULATOREN



(57) Abstract: The invention relates to substituted 2-mercaptoquinoline-3-carboxamides, methods for the production thereof, me-
dicaments containing said compounds, and the use of said compounds for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 2-Mercaptochinolin-3-carboxamide, Verfahren zu ihrer Herstellung,
Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2010/102811 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/54 C07D409/12 A61P25/00 A61K31/4709 A61K31/47
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/081728 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BRYAN DEBORAH L [US]; BURGESS JOELLE L []) 17 October 2002 (2002-10-17) cited in the application claim 1	1-13
A	WO 00/42026 A (NOVONORDISK AS [DK]; AGOURON PHARMA [US]; TENG MIN [US]; TRUESDALE LAR) 20 July 2000 (2000-07-20) claim 1	1-13
Y	FR 2 532 939 A1 (ROUSSEL UCLAF [FR]) 16 March 1984 (1984-03-16) cited in the application claim 1 page 8, line 4 - line 10	1-12, 14-16
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2010

Date of mailing of the international search report

16/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001509

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/066900 A1 (VALEANT PHARMACEUTICALS INTERN [US]; CHEN HUANMING [US]; SONG JENNY [U] 5 June 2008 (2008-06-05) claim 1 example 26	1-12, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/001509

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081728	A	17-10-2002	AU 2002256085 A1	21-10-2002
			EP 1372654 A2	02-01-2004
			JP 2004526756 T	02-09-2004
WO 0042026	A	20-07-2000	AU 3033500 A	01-08-2000
			EP 1147094 A1	24-10-2001
			JP 2002534512 T	15-10-2002
FR 2532939	A1	16-03-1984	NONE	
WO 2008066900	A1	05-06-2008	AU 2007325629 A1	05-06-2008
			CA 2670966 A1	05-06-2008
			CN 101578259 A	11-11-2009
			EA 200900749 A1	30-12-2009
			EP 2086925 A1	12-08-2009
			JP 2010511052 T	08-04-2010
			KR 20090083479 A	03-08-2009
			US 2008234334 A1	25-09-2008

2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

CAMPO DE APLICACIÓN

La invención se refiere a las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas, al procedimiento para producirlas, a los medicamentos que contienen estos compuestos, así como el uso de estos compuestos para la elaboración de medicamentos.

10

DESCRIPCIÓN DEL ARTE PREVIO

El tratamiento del dolor, especialmente del dolor neuropático, reviste gran importancia en la medicina. Existe una necesidad a nivel mundial de terapias efectivas contra el dolor. La apremiante necesidad de un tratamiento de los estados dolorosos crónicos y no crónicos que sea adecuado para los pacientes y orientado a los objetivos —lo cual, para estos efectos, se entenderá como una terapia exitosa y satisfactoria— se documenta en la gran cantidad de trabajos científicos que ha surgido en el último tiempo en el área de los analgésicos utilizados o de la investigación fundamental de la nocicepción.

20

Una característica patológica de los dolores crónicos radica en la hiperexcitabilidad de las neuronas. Definitivamente, la actividad de los canales de K^+ influye en la excitabilidad neuronal, ya que éstos determinan en forma concluyente el potencial de reposo de las membranas celulares y, con ello, el umbral de excitabilidad. Los canales de K^+ heteroméricos del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en las neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdalas) y periférico (ganglios de las raíces dorsales) y también regulan su excitabilidad. La activación de los canales de K^+ KCNQ2/3 deriva en una hiperpolarización de la membrana celular y, además, en una disminución de la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas expresadas por los canales

25

KCNQ2/3 de los ganglios de las raíces dorsales participan en la transmisión de estímulos nociceptivos desde la periferia a la médula espinal (Passmore et al., J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36). En consecuencia, se pudo comprobar una efectividad analgésica para el agonista retigabina de los canales de potasio KCNQ2/3 en modelos de dolor de neuropatía e inflamación prehospitalarios (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost et al., Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390).

Por lo tanto, el canal de K^+ KCNQ2/3 representa un punto de partida adecuado para tratar el dolor; especialmente de ciertos tipos de dolor del grupo que comprende los dolores crónicos, neuropáticos, inflamatorios y musculares (Nielsen et al., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en especial del dolor neuropático e inflamatorio.

Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es un objetivo adecuado para la terapia de un gran número de otras enfermedades, por ejemplo, la migraña (US2002/0128277), afecciones cognitivas (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), estados de ansiedad (Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4): 457-469; Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81; Miceli et al., Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74), incontinencia urinaria (Streng et al., J Urol 2004; 172: 2054-2058), dependencias (Hansen et al., Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88), manías o trastornos bipolares (Dencker et al., Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53), discinesia asociada a la distonia (Richter et al., Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53).

Se necesitan otros compuestos con mejores propiedades o características comparables, no sólo en vista de la afinidad del tipo KCNQ2/3 como tal (potencia, eficacia).

Por lo tanto, puede ser conveniente mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Estos factores pueden afectar favorablemente la biodisponibilidad oral o pueden modificar el perfil PK/PD (farmacocinética y farmacodinámica), lo que puede traducirse, por ejemplo, en una duración favorable del efecto.

Asimismo, se evaluará una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y eliminación de sustancias farmacológicas, en vista de una mejorada biodisponibilidad y las interacciones con los fármacos que son, a lo sumo, de poca importancia. Por otra parte, probablemente sean insignificantes las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y eliminación de las sustancias farmacológicas, puesto que algunos resultados de las pruebas efectuadas también indican que es de esperar que haya interacciones con los fármacos, a lo sumo, de poca importancia o, en general, inexistentes.

Por lo demás, puede ser ventajoso cuando los compuestos muestran una alta selectividad frente a otros receptores de la familia de KCNQ (especificidad), por ejemplo, en presencia de KCNQ1, KCNQ3/5 o KCNQ4. Una alta selectividad puede repercutir de manera favorable en el perfil de los efectos secundarios. Por ejemplo, se sabe que los compuestos que (también) se fijan a KCNQ1 traen consigo un alto riesgo de efectos secundarios cardíacos, por lo cual puede ser preferible que haya una alta selectividad frente a KCNQ1. Sin embargo, también puede ser conveniente que exista una alta selectividad en presencia de otros receptores. Sería recomendable una pequeña afinidad con el canal iónico hERG o con el canal iónico de calcio del tipo L (centros de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina y dihidropiridina), puesto que estos receptores se relacionan con la incidencia de efectos secundarios cardíacos. En conjunto, una mejor selectividad en lo referente a la unión con otras proteínas endógenas (es decir, receptores o enzimas) puede traducirse en un mejoramiento del perfil de los efectos secundarios y, de esta manera, en una óptima compatibilidad.

Por eso, un objetivo de la invención consistía en disponer de nuevos compuestos que presentaran ventajas frente a los compuestos existentes en el mercado. Los compuestos debían ser adecuados especialmente como principios activos farmacológicos en medicamentos, de preferencia en medicamentos para tratar alteraciones o enfermedades, que, al menos en parte, se transmiten a través de los canales de K^+ KCNQ2/3.

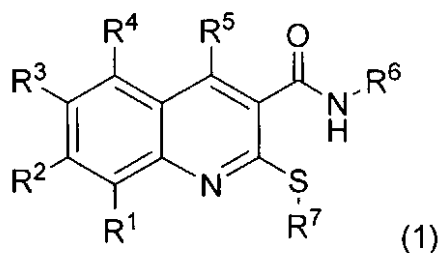
Este problema se resuelve con el objeto de las reivindicaciones de la patente.

En la actualidad, se conocen los compuestos de quinolinilo sustituido que son adecuados como inhibidores de la proteína quinasa hYAK1 y hYAK3 (WO 02/081728 A2). Además, se conocen los derivados del ácido 4-hidroxiquinolin-3-carboxílico como protector solar (EP 0 900 824 A1).

5 Inesperadamente, se descubrió que las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1) que se indica a continuación son adecuadas para el tratamiento del dolor. Asimismo de manera inesperada, se descubrió que las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1) que se indica a continuación también presentan una afinidad sobresaliente con el canal de K^+ KCNQ2/3
10 y, por lo tanto, son adecuadas para tratar alteraciones o enfermedades que, al menos en parte, se transmiten a través de los canales de K^+ KCNQ2/3. De esta manera, las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal de K^+ KCNQ2/3.

15 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un objeto de la invención son las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1)



20 donde

R^0 representa al alquilo C_{1-10} o heteroalquilo C_{2-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;
25 arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-10} o

heterociclillo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple; o arilo o heteroarilo con enlace por

5 puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} , no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple;

R^1, R^2, R^3, R^4 significan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ;

10 $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o bien $S(=O)_2N(R^0)_2$;

15

20 R^5 representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o bien $S(=O)_2N(R^0)_2$;

25

R6 representa R^0 ; con la reserva de que cuando R^0 signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice
5 sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

R7 representa R^0 ; con la reserva de que cuando R^0 signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice
10 sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

donde "alquilo sustituido", "heteroalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; =O; =NH; $=C(NH_2)_2$; NO_2 ; R^0 ;
15 $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; -
O-(alquilo C_{1-8})-O-; O-C(=O)- R^0 ; O-C(=O)-O- R^0 ; O-(C=O)-NH- R^0 ; O-C(=O)-N(R^0)₂;
O-S(=O)₂- R^0 ; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰;
O-S(=O)₂N(R^0)₂; NH₂; NH- R^0 ; N(R^0)₂; NH-C(=O)- R^0 ; NH-C(=O)-O- R^0 ; NH-C(=O)-NH₂;
NH-C(=O)-NH- R^0 ; NH-C(=O)-N(R^0)₂; NR⁰-C(=O)- R^0 ; NR⁰-C(=O)-O- R^0 ; NR⁰-C(=O)-NH₂;
20 NR⁰-C(=O)-NH- R^0 ; NR⁰-C(=O)-N(R^0)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-
S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R^0)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰;
NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R^0)₂; SH; SR⁰;
S(=O) R^0 ; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂H; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰;
S(=O)₂N(R^0)₂;

25

donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN;
 R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; -
O-(alquilo C_{1-8})-O-; O-C(=O)- R^0 ; O-C(=O)-O- R^0 ; O-(C=O)-NH- R^0 ; O-C(=O)-N(R^0)₂;

$O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$;
 $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$;
 $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$;
 $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-$
5 $S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$;
 $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SR^0 ;
 $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; $S(=O)_2N(R^0)_2$;

a excepción del siguiente compuesto:

10

N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropiltio)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida;

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

Las expresiones "alquilo" o "alquilo C₁₋₁₀", "alquilo C₁₋₈" y "alquilo C₁₋₄" comprenden, para
 15 los efectos de la presente invención, residuos de hidrocarburos acíclicos, saturados o no
 saturados y alifáticos, los que pueden estar ramificados o no ramificados, así como no
 sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, con 1 a 10 ó 1 a 8 ó 1 a 4 átomos de
 carbono, es decir, alcanilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀, o bien alcanilo C₁₋₈,
 alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, o bien alcanilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄. Por esta
 20 razón, los alquenilos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinilos, al menos
 un enlace triple C-C. De preferencia, se selecciona un alquilo del grupo compuesto por:
 metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, 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
 25 (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo,
 heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

Las expresiones "heteroalquilo" o "heteroalquilo C₂₋₁₀" y "heteroalquilo C₂₋₈" comprenden,
 para los efectos de la presente invención, los residuos de hidrocarburos acíclicos,

saturados o no saturados y alifáticos con 2 a 10 átomos de carbono, es decir, heteroalcanilos C_{2-10} , heteroalquenilo C_{2-10} y heteroalquinilos C_{2-10} , o bien con 2 a 8 átomos de carbono, vale decir, heteroalcanilos C_{2-8} , heteroalquenilos C_{2-8} y heteroalquinilos C_{2-8} , los que pueden estar ramificados o no ramificados, así como no

5 sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple y en los cuales se reemplaza por lo menos uno y, dado el caso, también dos o tres átomos de carbono mediante un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por O, S, S(=O), S(=O)₂, N, NH y N(alquilo C_{1-8}), de preferencia N(CH₃), donde no se puede reemplazar el átomo de carbono inicial de un heteroalquilo C_{2-10} o de

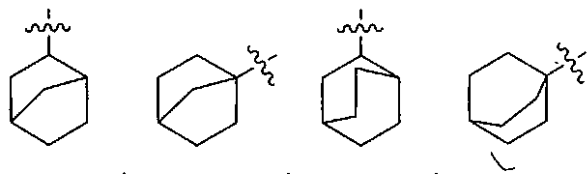
10 un heteroalquilo C_{2-8} , sobre el cual se une el heteroalquilo C_{2-10} o el heteroalquilo C_{2-8} a la correspondiente estructura general superior, por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos y tampoco se pueden reemplazar al mismo tiempo los átomos de carbono vecinos entre sí por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos. En ciertos casos, los grupos de heteroátomos NH y N(alquilo C_{1-8}) del heteroalquilo se pueden sustituir en

15 forma simple o múltiple. Los heteroalquénilos C_{2-10} y heteroalquenilos C_{2-8} presentan, por lo menos, un enlace doble C-C o un enlace doble C-N y los heteroalquinilos C_{2-10} y heteroalquinilos C_{2-8} , al menos, tienen un enlace triple C-C. Preferentemente, se selecciona un heteroalquilo del grupo compuesto por -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH=CH-O-CH₂-

20 CH₃, =CH-O-CH₃, =CH-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-O-CH₃, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH=CH-NH-CH₃, -CH=CH-NH-CH₂-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-NH-CH₃, =CH-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-CH₃, CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, CH₂-NH-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-NH-CH₃, CH₂-N(CH₃)-CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₃, =CH-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃, =CH-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂=N(CH₃) y -CH₂=N(CH₃).

Para los efectos de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a los hidrocarburos cíclicos y alifáticos con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, donde los hidrocarburos pueden estar saturados o no saturados (pero no pueden ser aromáticos), no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

La unión del cicloalquilo a la correspondiente estructura general superior puede realizarse sobre cualquier elemento posible del anillo del residuo del cicloalquilo. Los residuos de cicloalquilo también se pueden condensar con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los que, una vez más, pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. Además, los residuos de cicloalquilos se pueden unir por puente en forma simple o múltiple como en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Preferentemente, se selecciona un cicloalquilo del grupo conformado por: ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclononilo, ciclodecilo, adamantilo,



ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

El concepto "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" abarca los cicloalquilos alifáticos, saturados o no saturados (pero no aromáticos) con tres a diez, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 elementos del anillo, en los que al menos uno y, dado el caso, también dos o tres átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, independientes entre sí, que se seleccionan del grupo compuesto por O, S, N, NH y N(alquilo C₁₋₈), de preferencia N(CH₃), en el cual los elementos del anillo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. La unión del heterociclilo a la

estructura general superior puede realizarse sobre cualquier elemento posible del anillo del residuo del heterociclilo. Los residuos de heterociclilo también se pueden condensar con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los que, una vez más, pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. De preferencia, los residuos de heterociclilo se seleccionan del grupo compuesto por: acetidinilo, aciridinilo, acepanilo, azocanilo, diacepanilo, ditiolanilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dihidroindenilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisoindolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperacinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidroisoxazolopiridinilo, tiazolidinilo y tiomorfolinilo.

15

Para efectos de la presente invención, el concepto "arilo" corresponde a hidrocarburos aromáticos con hasta 14 elementos del anillo, fenilos y naftilos, entre otros. Cada residuo de arilo puede estar no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición posible del arilo. La unión del arilo a la estructura general superior puede realizarse sobre cualquier elemento posible del anillo del residuo del arilo. Los residuos de arilo también se pueden condensar con otros sistemas de anillos saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los que, una vez más, pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. Algunos ejemplos de residuos de arilos condensados son el benzodioxolanilo y benzodioxanilo. Preferentemente, se selecciona un arilo del grupo que conforma el fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, los que pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple,

según sea el caso. Un arilo que se prefiere de sobremanera es el fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple.

El concepto "heteroarilo" representa un residuo cíclico y aromático de 5 ó 6 elementos, que por lo menos contenga 1 y dado el caso también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan respectivamente e independientes entre sí del grupo S, N y O y el residuo del heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; en el caso de la sustitución del heteroarilo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ubicarse en cualquier posición posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superior puede realizarse sobre cualquier elemento posible del anillo del residuo del heteroarilo. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico con hasta 14 elementos en el anillo, donde el sistema del anillo se puede formar con otros anillos saturados, (parcialmente) no saturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, por ejemplo, con cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, los que pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. Se recomienda seleccionar el residuo de heteroarilo del grupo conformado por: benzo-furanilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo, ftalacinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, purinilo, fenacinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triacinilo. Se prefiere especialmente el furilo, piridilo y tienilo.

25

Para los efectos de la presente invención, la expresión "arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈" significa que el alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈ y arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo tienen la definición se les dio anteriormente y el residuo de arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo está

unido a la respectiva estructura general superior sobre un grupo de alquilos C_{1-4} o alquilos C_{1-8} . La cadena de alquilos puede estar, en todos los casos, saturada o no saturada, ramificada o no ramificada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple. De preferencia, se selecciona el alquilo C_{1-4} o el alquilo C_{1-8} del grupo

5 conformado por: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$,

10 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$,

15 $-C(CH_2CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH_2-CH-CH=CH_2-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$.

20 Para los efectos de la presente invención, la expresión "arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo con enlace por puente sobre heteroalquilo C_{2-8} " significa que el heteroalquilo C_{2-8} y arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo tienen la definición se les dio anteriormente y el residuo de arilo o heteroarilo o heterociclilo o cicloalquilo está unido a la respectiva estructura general superior sobre un grupo de heteroalquilos C_{2-8} . La

25 cadena de heteroalquilos puede estar, en todos los casos, saturada o no saturada, ramificada o no ramificada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple. Si se reemplaza un átomo terminal de carbono del grupo de heteroalquilos C_{2-8} por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, entonces el heteroarilo o un heterociclilo se une al heteroátomo o al grupo de heteroátomos del heteroalquilo C_{2-8} , siempre sobre un

- átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo. Por "átomo terminal de carbono" se entiende el átomo de carbono que está dentro del heteroalquilo C_{2-8} y que se encuentra más alejado de la respectiva estructura general superior al interior de la cadena. Si se reemplaza el átomo terminal de carbono de un heteroalquilo C_{2-8} , por ejemplo, por un
- 5 grupo $N(CH_3)$, éste se encuentra más alejado de la respectiva estructura general superior al interior del heteroalquilo C_{2-8} y está unido al residuo de arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, según corresponda. Resulta conveniente seleccionar el heteroalquilo C_{2-8} del grupo compuesto por: $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, -
- 10 CH_2-O-CH_2- , $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, - $CH=CH-O-CH_2-$, $-CH=CH-O-CH_2-CH_2-$, $=CH-O-CH_2-$, $=CH-O-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$, - $CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH=CH-NH-CH_2-$, $-CH=CH-NH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $=CH-NH-CH_2-$, $=CH-NH-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-$
- 15 $NH-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, - $CH_2-NH-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_2-$, $=CH-N(CH_3)-CH_2-$, $=CH-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $=CH-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-S(=O)_2-$, $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S(=O)_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-S(=O)_2-$.
- 20

- En relación con el "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" y para efectos
- 25 de la presente invención, el concepto "sustituido en forma simple o múltiple" se refiere a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, seleccionados del grupo de F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; $=O$; $=NH$; $=C(NH_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-O-(alquilo\ C_{1-8})-O-$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-$

$(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$;
 $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$;
 $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$;
 $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$;
5 $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$;
 $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$;
 SH ; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$;
 $S(=O)_2N(R^0)_2$, con lo cual, por residuos sustituidos en forma múltiple, se entenderán
10 aquellos residuos que están sustituidos ya sea en átomos diferentes o átomos iguales en
forma múltiple, es decir, sustituidos dos, tres o cuatro veces, por ejemplo, tres veces en el
mismo átomo de carbono, como en el caso de CF_3 o CH_2CF_3 o en lugares diferentes
como en el caso de $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$. Dado el caso, un sustituyente puede, por su
parte, ser sustituido nuevamente en forma simple o múltiple. La sustitución múltiple se
puede realizar con los mismos sustituyentes o con otros diferentes.

15

De preferencia, los sustituyentes de "alquilo", "heteroalquilo", "heterociclilo" y
"cicloalquilo" se seleccionan del grupo de F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $=O$; $=NH$; R^0 ;
 $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OH ; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-$
 OH ; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-O-\text{alquilo } C_{1-8}$; OCF_3 ; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-$
20 $C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$ y $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

Se recomiendan especialmente los sustituyentes de "alquilo", "heteroalquilo",
"heterociclilo" y "cicloalquilo" del grupo compuesto por F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $=O$;
alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo,
25 heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o
heteroalquilo C_{2-8} ; CHO ; $C(=O)\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)\text{arilo}$; $C(=O)\text{heteroarilo}$; CO_2H ; $C(=O)O-$
alquilo C_{1-8} ; $C(=O)O-\text{arilo}$; $C(=O)O-\text{heteroarilo}$; $CONH_2$; $C(=O)NH-\text{alquilo } C_{1-8}$;
 $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $C(=O)NH-\text{arilo}$; $C(=O)N(\text{arilo})_2$; $C(=O)NH-\text{heteroarilo}$;
 $C(=O)N(\text{heteroarilo})_2$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{arilo})$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{heteroarilo})$;

C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo C₁₋₈; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH;
 5 S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; S(=O)₂-alquilo 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-C₁₋₈-heteroarilo.

En relación con el "arilo" y "heteroarilo" y para efectos de la presente invención, se
 10 entiende por "sustituido en forma simple o múltiple" la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo, independientes entre sí, mediante elementos denominados sustituyentes que se seleccionan del grupo conformado por F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-
 15 R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂;
 20 NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂, de uno o diferentes átomos según sea el caso, donde en ocasiones un sustituyente puede a su vez ser sustituido nuevamente en forma simple o múltiple. La sustitución múltiple se realiza con los mismos sustituyentes o con otros
 25 diferentes.

Los sustituyentes recomendados de "arilo" y "heteroarilo" son F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN;

R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OH ; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-O-\text{alquilo } C_{1-8}$; OCF_3 ; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$; $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

- 5 Se recomiendan especialmente los sustituyentes de "arilo" y "heteroarilo" del grupo conformado por F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; alquilo C_{1-8} ; o heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; alquilo C_{1-8} o arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre heteroalquilo C_{2-8} ; CHO ; $C(=O)C_{1-8}-\text{alquilo}$; $C(=O)\text{arilo}$; $C(=O)\text{heteroarilo}$; CO_2H ; $C(=O)O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)O-\text{arilo}$;
- 10 $C(=O)O-\text{heteroarilo}$; $CONH_2$; $C(=O)NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $C(=O)NH-\text{arilo}$; $C(=O)N(\text{arilo})_2$; $C(=O)NH-\text{heteroarilo}$; $C(=O)N(\text{heteroarilo})_2$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{arilo})$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{heteroarilo})$; $C(=O)N(\text{heteroarilo})(\text{arilo})$; OH ; $O-\text{alquilo } C_{1-8}$; OCF_3 ; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-OH$; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $O-\text{bencilo}$; $O-\text{arilo}$; $O-\text{heteroarilo}$; $O-C(=O)\text{alquilo } C_{1-8}$; $O-C(=O)\text{arilo}$; $O-C(=O)\text{heteroarilo}$; NH_2 ; $NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})-C(=O)\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(C(=O)\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)-\text{arilo}$; $NH-C(=O)-\text{heteroarilo}$; SH ; $S-\text{alquilo } C_{1-8}$; SCF_3 ; $S-\text{bencilo}$; $S-\text{arilo}$; $S-\text{heteroarilo}$; $S(=O)_2-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S(=O)_2\text{arilo}$; $S(=O)_2\text{heteroarilo}$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S(=O)_2O-\text{arilo}$; $S(=O)_2O-\text{heteroarilo}$; $S(=O)_2-NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S(=O)_2-NH-\text{arilo}$; $S(=O)_2-NH-C_{1-8}-\text{heteroarilo}$.
- 15

20

- Conforme a la invención, los compuestos se definen mediante sustituyentes, por ejemplo, por medio de R^1 , R^2 y R^3 (sustituyentes de la primera generación), los que, dado el caso, están sustituidos a su vez (sustituyentes de la segunda generación). Según la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden ser sustituidos a su vez nuevamente
- 25 (sustituyentes de la tercera generación). A modo ilustrativo, tenemos $R^3 = R^0$ donde $R^0 = \text{arilo}$ (sustituyente de la primera generación), entonces, el arilo, a su vez, puede ser sustituido, por ejemplo, con NHR^0 , donde $R^0 = \text{alquilo } C_{1-10}$ (sustituyente de la segunda generación). A partir de esto, se origina el grupo funcional arilo- $NH-\text{alquilo } C_{1-10}$. Luego, el alquilo C_{1-10} , por su parte, puede ser nuevamente sustituido, por ejemplo, con cloro

(sustituyente de la tercera generación). A partir de esto, se origina, en conjunto, el grupo funcional arilo-NH-alquilo C_{1-10} -Cl

Sin embargo, en una de las modalidades preferidas, los sustituyentes de la tercera generación no pueden estar sujetos a una nueva sustitución, es decir, no existen entonces los sustituyentes de la cuarta generación.

En otra de las modalidades preferidas, los sustituyentes de la segunda generación no pueden estar sujetos a una nueva sustitución, es decir, entonces ya no existirían los sustituyentes de la tercera generación. Dicho en otras palabras, en esta modalidad, por ejemplo, en el caso de la fórmula general (1), los grupos funcionales se pueden sustituir respectivamente para R^0 a R^7 según corresponda, no obstante, los sustituyentes respectivos no se pueden volver sustituir a su vez.

15 Cuando un residuo que está dentro de una molécula aparece varias veces, como el residuo R^0 , entonces éste puede tener distintos significados para los diversos sustituyentes a los que corresponda: por ejemplo, tanto R^1 como R^2 equivalen a R^0 , entonces, R^0 puede ser arilo para R^1 y alquilo C_{1-10} para R^2 .

20 En algunos casos, los compuestos de la presente invención se definen mediante los sustituyentes, los que presentan o llevan un residuo de arilo o de heteroarilo, respectivamente no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o bien los que en conjunto con el o los átomos de carbono o heteroátomos que están unidos a ellos forman un anillo en calidad de elementos del mismo; por ejemplo, un arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, según corresponda. Tanto estos
25 residuos de arilo o de heteroarilo como los sistemas de anillos aromáticos así formados pueden, dado el caso, estar condensados con cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, ya sea saturado o no saturado, es decir, con un cicloalquilo C_{3-10} como el ciclopentilo o un heterociclilo como el morfolinilo, con lo que los residuos de cicloalquilo C_{3-10} o de

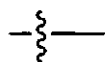
heterociclilo condensados de esta manera pueden estar, a su vez, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, según corresponda.

En algunos casos, los compuestos de la presente invención se definen mediante los
 5 sustituyentes, los que presentan o llevan un residuo de cicloalquilo C_{3-10} o de heterociclilo, respectivamente no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o bien los que en conjunto con el o los átomos de carbono o heteroátomos que están unidos a ellos forman un anillo en calidad de elementos del mismo; por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, según
 10 corresponda. Tanto estos residuos de cicloalquilo C_{3-10} o de heterociclilo como los sistemas de anillos aromáticos formados pueden, dado el caso, estar condensados con arilo o heteroarilo, es decir, con un arilo como el fenilo o un heteroarilo como el piridilo, con lo cual los residuos de arilo o de heteroarilo así condensados pueden estar, a su vez, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

15

En algunos casos, los compuestos conforme a la presente invención están definidos por los residuos, en los que se especifican dos sustituyentes mediante la expresión general ("Sustituyente 1" o "Sustituyente 2" o "Sustituyente 3"). Esta expresión significa que el "Sustituyente 1", "Sustituyente 2" y el "Sustituyente 3" pueden figurar dentro de un
 20 residuo de ese tipo en cualquier combinación posible. Entonces, por ejemplo, la expresión " R^0 o H" dentro de un residuo significa que R^0 y H pueden aparecer al interior de este residuo en cualquier combinación posible. Por ejemplo, el residuo " $N(R^0 \text{ o } H)_2$ " puede designar a " NH_2 ", " NHR^0 " y a " $N(R^0)_2$ ". Cuando R^0 , como en el caso de " $N(R^0)_2$ ", aparece varias veces dentro de un residuo, entonces R^0 puede tener el mismo significado
 25 u otro distinto: en este ejemplo de " $N(R^0)_2$ ", R^0 puede estar dos veces para el arilo, con lo que se forma el grupo funcional " $N(arilo)_2$ " o R^0 puede aparecer sólo una vez para el arilo y una vez para el alquilo C_{1-10} , con lo que se genera el grupo funcional " $N(arilo)(alquilo C_{1-10})$ ".

En el marco de la presente invención, en las fórmulas se utiliza el símbolo



que indica una unión de un respectivo residuo con la estructura general superior correspondiente.

5

El concepto de "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" da a entender, para los efectos de la presente invención, las sales de la sustancia activa respectiva que son compatibles fisiológicamente —en especial para su uso en humanos y/o mamíferos— con ácidos orgánicos o inorgánicos. Se prefiere en gran medida el clorhidrato. Algunos

10 ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacarínico, ácido monometilsebacínico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, 15 ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Se recomienda especialmente utilizar el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

20 Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son aquéllas del compuesto respectivo como el anión que son fisiológicamente compatibles con al menos un catión, de preferencia inorgánico, en especial para su uso en humanos y/o mamíferos. De preferencia, se recomienda utilizar no sólo las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sino también las sales de amonio, en especial las sales monosódicas o disódicas, monopotásicas o dipotásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

25

En una modalidad preferida de los compuestos de la presente invención, se seleccionan los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientes entre sí, del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OH; OR^0 ;

O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H) y S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂.

- 5 Se recomienda seleccionar los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)NH₂; alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)O-alquilo C₁₋₈, O-C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)NH-alquilo C₁₋₈, C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)-alquilo C₁₋₈, S-alquilo C₁₋₈, S(=O)₂-alquilo C₁₋₈, S(=O)₂O-
- 10 alquilo C₁₋₈, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-metilo y OH; OH; OCF₃; SH; SCF₃; S(=O)₂OH; NH₂; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, saturados o no saturados, no sustituidos; bencilo, fenilo, piridilo o tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres
- 15 veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, CN, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, CF₃, OH, OCF₃, C(=O)-OH, SCF₃ y S(=O)₂OH.

- Especialmente se recomienda seleccionar los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; CH₂CF₃; C(=O)-OH; C(=O)NH₂; SH; SCF₃; S(=O)₂OH; NH₂; OCF₃; OH; alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O-metilo y OH; C(=O)-alquilo C₁₋₈,
- 20 C(=O)O-alquilo C₁₋₈, O-C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)NH-alquilo C₁₋₈, C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(C(=O)-alquilo C₁₋₈)₂, S-alquilo C₁₋₈, S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈, saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado, no sustituido; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo, piperacinilo o morfolinilo, no sustituido; bencilo, fenilo o piridilo, no sustituido o sustituido
- 25

una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, CF₃, OH y OCF₃.

- 5 Idealmente se debieran seleccionar sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; CH₂CF₃; C(=O)-metilo; C(=O)-etilo; C(=O)-OH; C(=O)-O-metilo; C(=O)-O-etilo; C(=O)-NH₂; C(=O)-N(metilo)₂; C(=O)-N(etilo)₂; C(=O)-NH-metilo; C(=O)-NH-etilo; C(=O)-N(metilo)(etilo); OH; O-metilo;
- 10 O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; O-C(=O)-metilo; O-C(=O)-etilo; NR^aR^b, donde R^a y R^b, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H, metilo, etilo, (CH₂)₂-O-CH₃ y (CH₂)₂-OH o R^a y R^b, en conjunto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo o morfolinilo; NHC(=O)-metilo; NHC(=O)-etilo; SH; SCF₃; S-metilo; S-etilo; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-metilo;
- 15 bencilo, fenilo, piridilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃.

- Especialmente, se seleccionan los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí,
- 20 del grupo conformado por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; C(=O)-metilo; O-metilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; OCF₃; O-C(=O)-metilo; NH-C(=O)-metilo; N(metilo)₂; morfolinilo; S-metilo; SCF₃; bencilo y fenilo, no sustituidos.

- En una modalidad sumamente recomendada de la presente invención, se seleccionan
- 25 R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, del grupo conformado por H, F, Cl, CF₃ y OCF₃.

En otra modalidad preferida de los compuestos de la presente invención, se selecciona el sustituyente R⁵ del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H);

$C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$; $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.

- En otra modalidad preferida de los compuestos de la presente invención, se selecciona el
- 5 sustituyente R^5 del grupo compuesto por H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ o } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ o } H)_2$; OR^0 ; $-O-(\text{alquilo } C_{1-8})-OH$; $O-(\text{alquilo } C_{1-8})-O-\text{alquilo } C_{1-8}$; OCF_3 ; $O-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)_2$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0 \text{ o } H)-C(=O)-N(R^0 \text{ o } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0 \text{ o } H)$; $S(=O)_2-N(R^0 \text{ o } H)_2$.
- 10 Se recomienda seleccionar el sustituyente R^5 del grupo compuesto por H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $C(=O)H$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-NH_2$; $\text{alquilo } C_{1-8}$; $O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)k.o. \text{ } C_{1-8}$; $O-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S(=O)_2-\text{alquilo } C_{1-8}$; $S(=O)_2O-\text{alquilo } C_{1-8}$; saturados o no saturados,
- 15 ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F , Cl , Br , I , O -metilo y OH ; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; $S(=O)_2OH$; NH_2 ; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, saturados o no saturados, no sustituidos; bencilo, fenilo, piridilo o tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes,
- 20 independientes entre sí, seleccionados del grupo consistente en F , Cl , Br , I , NO_2 , NH_2 , CN , $\text{alquilo } C_{1-8}$, $O-\text{alquilo } C_{1-8}$, CF_3 , OH , OCF_3 , $C(=O)-OH$, SCF_3 y $S(=O)_2OH$.

- Especialmente se recomienda seleccionar el sustituyente R^5 del grupo compuesto por H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; CH_2CF_3 ; $C(=O)-OH$; $C(=O)NH_2$; SH ; SCF_3 ; $S(=O)_2OH$; NH_2 ;
- 25 OCF_3 ; $\text{alquilo } C_{1-8}$; $O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O -metilo y OH ; $C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)O-\text{alquilo } C_{1-8}$; $O-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)NH-\text{alquilo } C_{1-8}$; $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(\text{alquilo } C_{1-8})-C(=O)-\text{alquilo } C_{1-8}$; $N(C(=O)-$

alquilo C_{1-8})₂, S-alquilo C_{1-8} , $S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} , saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos; cicloalquilo C_{3-10} , saturado, no sustituido; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo, piperacínilo o morfolinilo, no sustituido; bencilo, fenilo o piridilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes,
 5 independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , CF_3 , OH y OCF_3 .

Idealmente se debiera seleccionar el sustituyente R^5 del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; CH_2CF_3 ; $C(=O)$ -metilo; $C(=O)$ -etilo; $C(=O)$ -OH; $C(=O)$ -O-
 10 metilo; $C(=O)$ -O-etilo; $C(=O)-NH_2$; $C(=O)-N(\text{metilo})_2$; $C(=O)-N(\text{etilo})_2$; $C(=O)-NH$ -metilo; $C(=O)-NH$ -etilo; $C(=O)-N(\text{metilo})(\text{etilo})$; O-metilo; O-etilo; $O-(CH_2)_2-O-CH_3$; $O-(CH_2)_2-OH$; OCF_3 ; $O-C(=O)$ -metilo; $O-C(=O)$ -etilo; NR^aR^b , donde R^a y R^b , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H, metilo, etilo, $(CH_2)_2-O-CH_3$, $(CH_2)_2-OH$, $C(=O)$ -metilo, $C(=O)$ -etilo o R^a y R^b , en conjunto con el átomo de nitrógeno unido a ellos,
 15 forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo o morfolinilo; SH; SCF_3 ; S-metilo; S-etilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ -metilo; bencilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF_3 , OH, O-metilo y OCF_3 .

20 Especialmente, se selecciona el sustituyente R^5 del grupo conformado por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metilo; etilo; $-CH_2-O$ -metilo, $C(=O)$ -metilo; O-metilo; $O-(CH_2)_2-O-CH_3$; OCF_3 ; $O-C(=O)$ -metilo; $NH-C(=O)$ -metilo; $N(\text{metilo})_2$; morfolinilo; S-metilo; SCF_3 ; bencilo, no sustituido.

25 En una modalidad especialmente recomendable de la invención, el R^5 es el metilo, OMe o $-CH_2O$ -metilo.

En otra modalidad preferida, el sustituyente R^6 es el alquilo C_{1-10} o heteroalquilo C_{2-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma

simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C₁₋₈, OH, =O, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₈, y N(alquilo C₁₋₈)₂;

Cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, 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, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el 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;

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no

ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

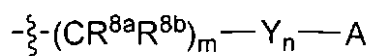
arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, 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, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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;

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del

grupo que incorpora al 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;

En otra modalidad preferida, el sustituyente R⁶ representa la siguiente estructura parcial

5 (T1)



(T1)

donde

R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a 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, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₄, OH y OCF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄, OH, =O, O-C₁₋₄-alquilo, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, y N(alquilo C₁₋₄)₂;

m representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 Y representa O o NR⁹,

donde R⁹ representa H; alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, y N(alquilo

25

$C_{1-4})_2$; o bien representa cicloalquilo C_{3-10} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , y $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

5

n representa 0 ó 1,

salvo que n no designe a 1, cuando m significa 0;

A representa al alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes,

10

independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, $=O$, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo C_{1-4} , SCF_3 y $S(=O)_2OH$; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo

15

conformado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-8}), $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o

20

más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye al F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-8}), $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 y $S(=O)_2OH$; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que comprende el

25

F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-8}), $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo y tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, NO_2 ,

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.

De preferencia,

5

R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CH₂CF₃; CN;
OH; OCF₃, NH₂; alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄-OH, O-alquilo C₁₋₄-OCH₃,
NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados,
no sustituidos; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en
10 forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí,
seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄;

m representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y representa O o NR⁹;

15

donde R⁹ representa H; alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, no sustituido; o a
cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o no saturado, no sustituido;

n representa 0 ó 1;

20

salvo que n no designe a 1, cuando m significa 0;

A representa al alquilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no
sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes,
independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂,
CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SCF₃;
25 cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido
en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí,
seleccionados del grupo conformado por 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, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más

- sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que comprende el 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, bencilo, fenilo y piridilo, donde el bencilo, fenilo o piridilo puede estar no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye al 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.
- 5
- 10 De preferencia, R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; 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(metilo)(etilo);
- 15 m representa 1, 2 ó 3;
n representa 0; y
A representa alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado, no sustituido; fenyl, naftilo, piridilo, tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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.
- 20
- 25 De preferencia, R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a
H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario;
OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; o O-(CH₂)₂-OH;

m representa 1, 2 ó 3;

n representa 0; y

A representa al metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo; fenilo, piridilo, tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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.

10

En una modalidad especialmente preferida

R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a H,

15 m representa 1,

n representa 0 y

A representa al fenilo, piridilo o tienilo, sustituidos 0, 1, 2 ó 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo conformado por 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.

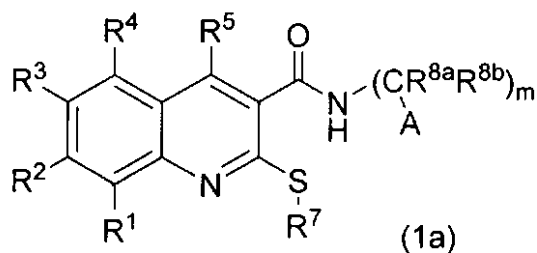
20

En el caso de n = 0, deriva de la estructura parcial (T-1); en el caso de R⁸, de la estructura parcial (T1-1):



(T1-1)

En especial, se prefieren los compuestos conforme a la presente invención de la fórmula general (1a):



5

En otra modalidad preferida, el sustituyente R7 representa a

alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo C₂₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C₁₋₈, OH, =O, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₈, y N(alquilo C₁₋₈)₂;

20

Cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, 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

25

C₁₋₈, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el 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;

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo

conformado por 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;

- 5 y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los
- 10 residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o
- 15 múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

De preferencia, R⁷ representa a

- 20 alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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-
- 25 alquilo C₁₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterociclilo, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no

saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C₁₋₈, OH, =O, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₈, y N(alquilo C₁₋₈)₂;

- 5 Cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo C₃₋₈ con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₆ o sobre heteroalquilo C₂₋₆, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, 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, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el 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;
- 10

15

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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 C₃₋₈ y heterociclilo C₃₋₈, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

20

25

arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₆, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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;

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

Se prefiere especialmente que R⁷ se seleccione del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo,

- metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃, y O-alquilo C₁₋₈; o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple
- 5 con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo en el que figuran el F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈ y CN.

Especialmente se recomienda que R⁷ designe al metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario o ciclopropilo.

- 10 En especial, se prefieren los compuestos del grupo

- 1 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolin-carboxamida;
- 2 Éster metílico del ácido 3-[[3-[Oxo-(2-tienilmetilamino)metil]-quinolil]tio]propanoico;
- 3 2-(3-Ciclohexilpropiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 15 4 2-(3-fenilpropiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 5 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-3-quinolincarboxamida;
- 6 2-[3-(4-Fluorofenil)propiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 7 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 8 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 20 9 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 10 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-5-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida,
- 11 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 12 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 13 N-(2-Tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)-fenil]sulfoniletiltio]-3-quinolincarboxamida;
- 25 14 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 15 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 16 2-[2-(4-Fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 17 2-[2-(p-Tolilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;

- 18 2-[2-(p-Toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 19 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(ciclohexilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 20 2-[3-(p-Tolil)propiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 21 2-[2-(Feniltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida
- 5 22 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-ciclohexiletil)-3-quinolincarboxamida;
- 23 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(3,3-dimetilbutil)-3-quinolincarboxamida;
- 24 2-[2-[(4-Fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 25 N-(3,3-Dimetilbutil)-2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 26 Éster metílico del ácido 3-(3-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-6-(trifluorometil)quinolin-2-
10 iltio)propanoico;
- 27 Éster metílico del ácido 3-(3-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-7-(trifluorometil)quinolin-2-
iltio)propanoico;
- 28 N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 29 N-(Cicloheptil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 15 31 N-[(3,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
carboxamida
- 32 N-[(2,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
carboxamida
- 33 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(3,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-
20 carboxamida
- 34 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(2,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-
carboxamida
- 35 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-4-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 36 N-[(4-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
25 carboxamida
- 37 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-metil-butil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 38 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]-metil]-quinolin-3-
carboxamida
- 39 2-Etilsulfanil-4-metil-N-fenetil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

- 40 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-fenil-propil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 41 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 42 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-3-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 43 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(naftalen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 5 44 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 45 2-Etilsulfanil-4-metil-N-([1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 47 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-2-(isopropilsulfanil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 10 48 2-(Ciclopentilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 49 2-(Butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 50 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(pentilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 15 51 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(1-metil-propilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 52 2-(Ciclohexilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 20 53 N-(2-Ciclopentil-etil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 54 N-(3-Ciclopentil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 55 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida
- 25 56 N-[(3-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 57 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(4-metil-pentil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 58 2-Bencilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

- 59 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 60 2-Etilsulfanil-N-[(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 5 61 N-[(3,4-Dimetil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 62 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometilsulfanil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida
- 63 N-(Ciclohexil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 10 64 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tetrahidro-piran-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 65 2-Etilsulfanil-4-metil-N-propil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 66 N-Butil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 67 2-Etilsulfanil-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 15 68 2-Etilsulfanil-4-metil-N-pentil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 69 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 70 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(4-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 20 71 N-[(5-Cloro-tiofen-2-il)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 72 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(2-tiofen-2-il-etil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 73 N-(5-Biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 25 74 N-Bencil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 75 2-Etilsulfanil-N-[(2-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 76 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

- 77 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 78 N-[(2-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 5 79 N-[(3-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 80 N-[(4-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 81 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(o-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 10 82 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(m-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 83 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(p-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 84 2-Etilsulfanil-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 85 2-Etilsulfanil-N-[(3-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 15 86 2-Etilsulfanil-N-[(4-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 87 N-[(3,5-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 20 88 4-Metil-2-metilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 89 2-(terc-butilsulfanil)-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 90 N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 91 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida
- 25 92 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 93 2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 94 2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

- 95 7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 96 7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 97 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 98 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-7-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 5 99 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida
- 100 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida
- 101 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 102 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-6-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 103 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 10 carboxamida
- 104 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida
- 105 2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 106 2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 15 107 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida
- 108 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida
- 109 2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 110 2-Etilsulfanil-N-(furan-2-il-metil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 111 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-furan-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 20 carboxamida
- 113 2-Etilsulfanil-N-[(3-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida
- 114 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida
- 25 115 N-[(4-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida
- 116 2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 117 2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 118 2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida

- 119 2-Etilsulfanil-N-[(4-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 120 2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 121 2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 5 123 2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 124 2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 125 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 126 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 127 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 10 128 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 129 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 133 7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 134 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida
- 135 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida
- 15 136 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 137 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 138 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 20 139 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 140 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 141 7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida
- 142 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxamida
- 25 143 4-Etil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida
- 144 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-isopropil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

o sus sales fisiológicamente compatibles.

Las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas, conforme a la presente invención, son adecuadas como principios activos farmacéuticos en los medicamentos, así como sus correspondientes ácidos, bases, sales y solvatos.

5

Otro objeto de la invención es un medicamento que contenga por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida conforme a la invención de la fórmula general (1), donde los residuos R^1 - R^7 tienen el significado que se les dio anteriormente, así como, dado el caso, una o más coadyuvantes compatibles desde el punto de vista farmacéutico.

10

Además, los medicamentos de la presente invención contienen al menos un compuesto de los indicados en esta invención, dado el caso, aditivos o coadyuvantes adecuados, como también, sustratos, ingredientes de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes y/o excipientes y se pueden administrar como fármacos líquidos en forma de soluciones

15 inyectables, gotas o jarabes, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, apósitos corrientes, apósitos en aerosol o aerosoles en general. La selección de los coadyuvantes, etc. así como las cantidades que se utilizarán de los mismos dependen de si el medicamento se va a aplicar en forma oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal,

20 bucal, rectal o tópica, por ejemplo, en la piel, mucosas o en los ojos. Para la aplicación oral, son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, se recomiendan las soluciones, suspensiones y preparados ligeros reconstituibles en gotas, así como los aerosoles. En conformidad con la presente invención, los compuestos de liberación controlada, en forma diluida o en un apósito, dado el caso incluyen sustancias
25 facilitadoras de la penetración en la piel, resultan adecuados para su aplicación de manera percutánea. Los tipos de preparados para uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de la presente invención con efecto retardado. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas parenterales de liberación lenta o

controlada, como los implantes o bombas implantadas. Por principio, los medicamentos de la presente invención pueden incorporar otras sustancias activas conocidas por los profesionales.

- 5 Estos medicamentos resultan adecuados por su influencia en los canales KCNQ2/3 y ejercen una función agonista o antagonista, especialmente agonista.

- De preferencia, los medicamentos conforme a la presente invención se utilizan de manera efectiva en el tratamiento de alteraciones o enfermedades que, al menos en
10 parte, se transmiten a través de los canales KCNQ2/3.

- Se recomienda emplear los medicamentos de la presente invención para tratar una o más enfermedades del grupo de afecciones que presentan dolor, especialmente dolores agudos, crónicos, neuropáticos, musculares e inflamatorios; epilepsia, incontinencia
15 urinaria, estados de ansiedad, dependencias, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.

- De manera destacada, se recomiendan los medicamentos de la presente invención para tratar el dolor, en especial el dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.

- 20 Asimismo, los medicamentos de la invención resultan especialmente adecuados para el tratamiento de la epilepsia.

- Otro objetivo de la invención es el uso de al menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida que es la materia de la invención, así como, según corresponda,
25 uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para la elaboración de un medicamento que sirva para tratar alteraciones o enfermedades que, por lo menos en parte, se transmiten por los canales KCNQ2/3.

Resulta conveniente utilizar por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida de la presente invención, así como, dado el caso, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para elaborar un medicamento para tratar todo tipo de dolor, de preferencia el dolor agudo, crónico, neuropático, muscular e inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencias, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.

De manera destacada, se recomienda el uso de por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida conforme a la presente invención, así como uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para elaborar un medicamento para tratar el dolor, en especial el dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.

Asimismo, se recomienda de manera destacada utilizar por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida conforme a la presente invención, así como, según corresponda, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para elaborar un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

Otro objetivo de la invención es al menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida que es la materia de la invención, así como, según corresponda, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de alteraciones o enfermedades que, por lo menos en parte, se transmiten por los canales KCNQ2/3.

Otro objetivo de la invención es por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida que es la materia de la invención, así como, dado el caso, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento del dolor en sus diversas formas, de preferencia el dolor agudo, crónico, neuropático, muscular e inflamatorio; epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencias, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.

Se prefiere de sobremanera por lo menos una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida conforme a la presente invención, así como uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para tratar el dolor, en especial el dolor crónico,
 5 neuropático, inflamatorio y muscular.

En especial se recomienda también una 2-mercaptoquinolin-3-carboxamida sustituida conforme a la invención así como, dado el caso, uno o más coadyuvantes farmacéuticamente compatibles para el tratamiento de la epilepsia.

10

Por ejemplo, la efectividad frente al dolor se puede mostrar 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). Por ejemplo, la efectividad
 15 frente a la epilepsia se puede demostrar en el modelo de ratones DBA/2 (De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336).

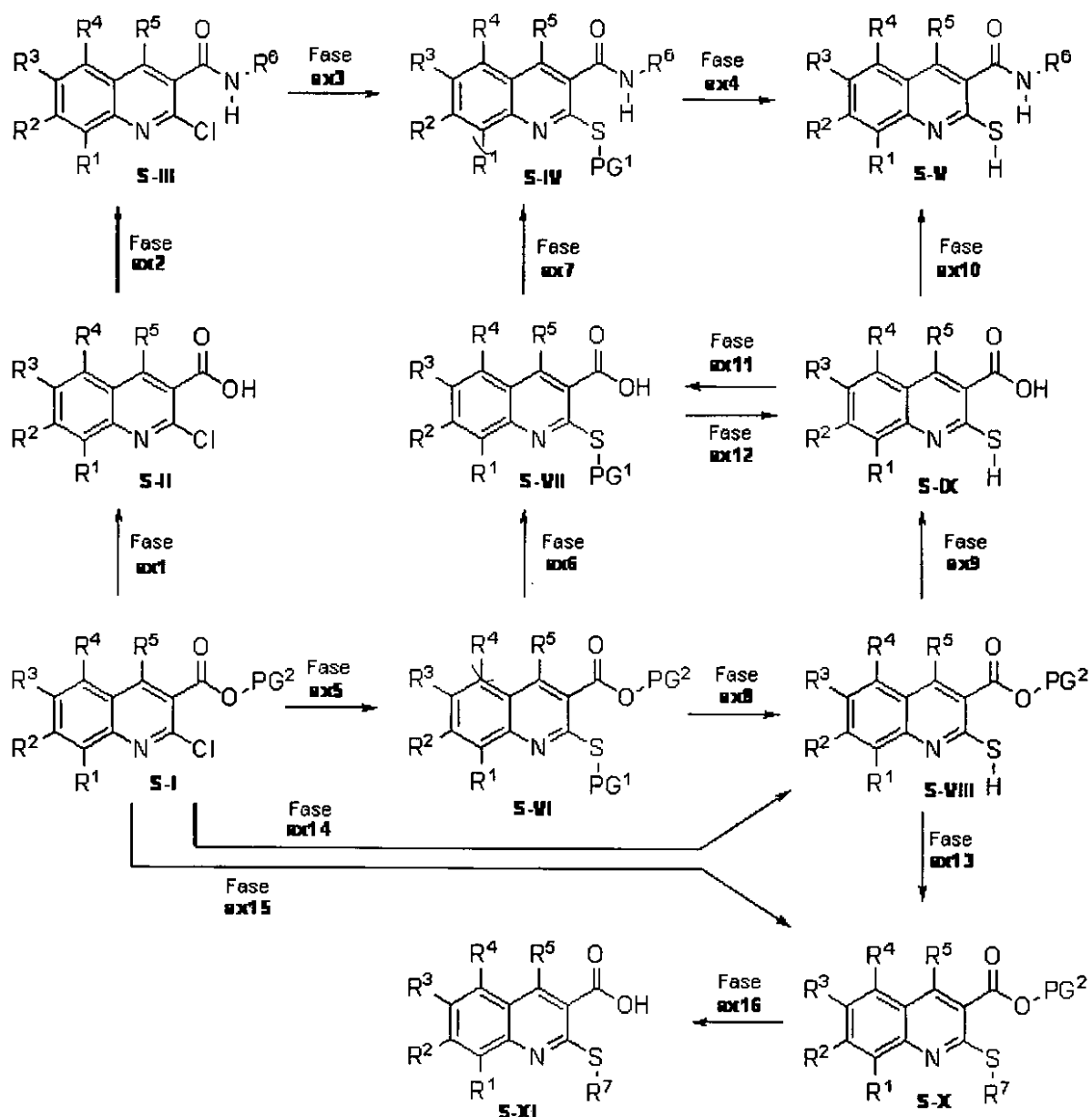
De preferencia, las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas conforme a la
 20 presente invención presentan un valor EC_{50} máximo de 10 μM o de 5 μM , se recomienda 3 μM o 2 μM , se prefiere más aún 1,5 μM o 1 μM , sería perfecto un valor máximo de 0,8 μM o de 0,5 μM y especialmente un valor máximo de 0,4 μM o de 0,2 μM . Los métodos que se utilizan para determinar el valor EC_{50} no resultan desconocidos para los especialistas en la materia. De preferencia, la determinación del valor EC_{50} se realiza de
 25 manera fluorimétrica y sería mucho más recomendable efectuarla tal como se describe en la sección "Experimentos farmacológicos".

Otro objetivo de la invención son los procedimientos para elaborar las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas conforme a la presente invención.

Las transformaciones que se describen a continuación para el uso de las futuras sustancias químicas y componentes reactivos se encuentran disponibles en el mercado, o bien se pueden elaborar conforme a métodos comunes conocidos por los especialistas.

Esquema general de reacción

Esquema 1:



5

En los pasos ax1, ax6, ax9 y ax16, el grupo protector PG² del éster S-I o S-VI o S-VIII o S-X, los que por ejemplo representan a un grupo de butilo terciario o a un grupo de bencilo, se puede dissociar mediante métodos de hidrólisis de ésteres conocidos por los expertos, dado el caso, en presencia de un ácido o una base y S-I, S-VI, S-VIII o S-X de manera que se puedan transformar en el ácido carboxílico S-II o S-VII o S-IX o S-XI.

10

- En los pasos ax2, ax7 y ax10, el ácido carboxílico S-II o S-VII o S-IX se puede transformar con métodos familiares para los expertos en la correspondiente amida S-III o S-IV o S-V. Con esto, S-II o S-VII o S-IX se pueden transformar primero, por ejemplo, con un agente de cloración adecuado, como cloruro de tionilo, en cloruro de ácido, el que se transforma después en la amida S-III o S-IV o S-V, dado el caso en presencia de una base con la amina primaria R^6-NH_2 . Subsidiariamente, S-II o S-VII o S-IX pueden transformarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado como HATU o CDI, según sea el caso, al agregar una base, con la amina primaria R^6-NH_2 .
- 10 En los pasos ax3 y ax5, los tioles S-IV y S-VI protegidos por el grupo PG^1 se pueden formar a partir de las 2-cloro-quinolinas S-III y S-I mediante los métodos habituales conocidos por los especialistas, por ejemplo, a través de la alquilación con el correspondiente tiol PG^1-SH en una ipso-sustitución a tioéter S-IV y S-VI, dado el caso, en presencia de una base.
- 15 En los pasos ax4, ax8 y ax12, el tiol S-IV o S-VI o S-VII protegido, por ejemplo, como tioéter se puede transformar mediante la disociación del grupo protector PG^1 en el tiol S-V o S-VIII o S-IX, dado el caso, en presencia de un ácido o de una base.
- 20 En el paso ax11, el tiol S-IX se puede transformar mediante los métodos conocidos por los especialistas en S-VII, el que tiene una función tiol protegida por el grupo PG^1 . Con esto, el tiol S-IX puede alquilarse, por ejemplo, al usar un halogenuro de alquilo PG^1-Hal , dado el caso, en presencia de una base.
- 25 En el paso ax13, el tiol S-VIII puede transformarse en el tioéter S-X correspondiente mediante los métodos conocidos por los especialistas. Con esto, el tiol S-VIII puede alquilarse, por ejemplo, al usar el halogenuro de alquilo R^7-Hal , dado el caso, en presencia de una base.

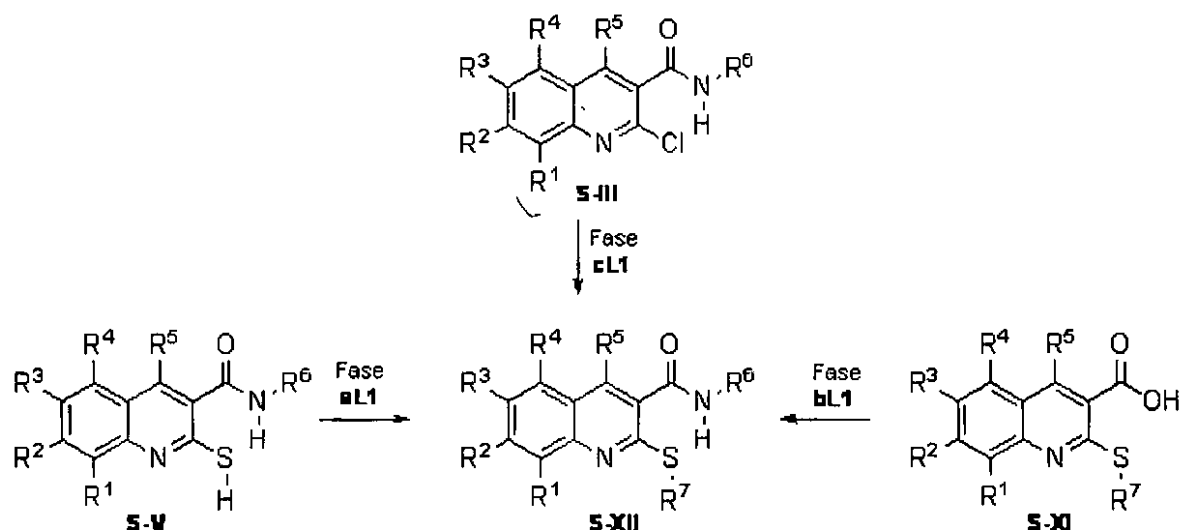
En el paso ax14, la 2-cloro-quinolina S-I puede transformarse posteriormente mediante los métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo, al sustituirla con un tiol, como el éster etílico del ácido 3-mercaptopropanoico, en el tioéter correspondiente, el que se puede dividir después en tiol S-VIII, dado el caso en presencia de un ácido o una base.

5

En el paso ax15, el tioéter S-X se puede producir a partir de la 2-cloro-quinolina S-I mediante los métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo, a través de la alquilación con el respectivo tiol R^7SH en una ipso-sustitución, dado el caso en presencia de una base.

10

Esquema 2:



En el paso aL1, el tiol S-V puede transformarse en el tioéter S-XII correspondiente
 5 mediante los métodos conocidos por los especialistas. Con esto, el tiol S-V puede
 alquilarse, por ejemplo, al usar el halogenuro de alquilo R^7 -Hal, dado el caso, en
 presencia de una base.

En el paso bL1, el ácido carboxílico S-XI se puede transformar en la amida S-XII
 10 correspondiente con los métodos conocidos por los especialistas. Con esto, S-XI se
 puede transformar primero, por ejemplo, con un agente de cloración adecuado, como
 cloruro de tionilo, en cloruro de ácido, el que se transforma después en la amida S-XII,
 dado el caso en presencia de una base con la amina primaria R^6 -NH₂. Subsidiariamente,
 S-XI puede transformarse en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado como
 15 HATU o CDI, según sea el caso, al agregar una base, con la amina primaria R^6 -NH₂.

En el paso cL1, el tioéter S-XII se puede producir a partir de la 2-cloro-quinolina S-III
 mediante los métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo, a través de la
 alquilación con el respectivo tiol R^7 -SH en una ipso-sustitución, dado el caso en
 20 presencia de una base.

Los métodos conocidos por los especialistas para realizar los pasos de reacción ax1 a ax16, así como aL1, bL1 y cL1 se extraen de diversos trabajos básicos de química orgánica, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, sexta edición, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parts A and B*, Springer, quinta edición, 2007); varios autores, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons. Además, puede haber otros métodos, así como referencias a publicaciones de los típicos bancos de datos como el Reaxys® de la Firma Elsevier, Amsterdam, NL o el SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, EE.UU.

10 Descripción de las síntesis

Abreviaturas

	AcOH	ácido acético
15	ac.	acuoso
	sol. sal.	sol. ac. sat. de NaCl
	BuLi	butillitio
	d	días
	DCM	diclorometano
20	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	EE	etilacetata
	EtOH	etanol
	sat.	saturado(a)
	h	hora(s)
25	HATU	O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato
	sol.	solución
	m/c	relación de masa y carga
	M	molar
	MeCN	acetonitrilo

	MeOH	metanol
	min	minutos
	EM	espectrometría de masas
	N/D	no disponible
5	NEt ₃	triethylamina
	RG	retigabina
	TA	temperatura ambiente de 23 ± 7° C
	CCA	cromatografía por columnas adsorbentes en gel de sílice
	THF	tetrahidrofurano
10	rv	relación de volumen

Todas las materias primas no descritas en forma explícita estaban disponibles en el comercio (se pueden buscar proveedores, por ejemplo, en la base de datos Symyx® Available Chemicals Database de la firma MDL, San Ramon, EE.UU.) o cuya síntesis ya está descrita de manera exacta en diversas publicaciones del ramo (se pueden buscar diversas normas experimentales, por ejemplo, en el banco de datos Reaxys® de la firma Elsevier, Amsterdam, NL) o se pueden elaborar según los métodos conocidos por los especialistas.

20 Como una fase estacionaria de la cromatografía por columnas adsorbentes (CCA) se utilizó gel de sílice 60 (0,040 - 0,063 mm).

La caracterización analítica de todos los productos intermedios y ejemplos de compuestos se realizó mediante espectroscopía ¹H-NMR. Adicionalmente, para todos los ejemplos de compuestos y productos intermedios seleccionados se efectuaron estudios mediante una espectrometría de masas (MS, indicación de m/c para [M+H]⁺).

Síntesis de los productos intermedios

Síntesis del producto intermedio VVV01: 2-Cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida

Se calentó una solución de 2,1 g (10,0 mmol) de ácido 2-clorquinolin-3-carboxílico en cloruro de tionilo (60 ml) durante 2 h a 85° C. A continuación, se elimina el cloruro de
 5 tionilo sobrante al vacío. El residuo se maceró con DCM (60 ml) y la solución se enfrió a 0° C y, acto seguido, se mezcló con 4,0 ml (30,0 mmol) de NEt_3 y 1,03 ml (10,0 mmol) de tiofen-2-metilamina. Luego de agitarlo 90 min a TA, se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. sat. de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una sol. sal., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se
 10 concentraron al vacío. Mediante una CCA (hexano / EE 4:1), con el residuo se obtuvo 1,44 g (4,8 mmol, 48%) de 2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida.

Síntesis del producto intermedio VVV02: 2-Mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida

15 Se agregaron lentamente 600 mg (26,1 mmol) de sodio a MeOH (500 ml). A continuación, se añadió una solución de 1,16 g (3,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-[[3-[oxo-(2-tienilmetilamino)metil]-2-quinolil]-tio]propanoico (Ejemplo 2) en MeOH (60 ml) a TA. Luego se calentó la solución de reacción durante 1 h a 70° C. Luego de enfriarla a TA, se concentró al vacío. El residuo se maceró con agua y la solución se lavó con EE.
 20 Posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a un valor pH 3. El precipitado resultante se filtró y secó. De esta manera se obtuvieron 805 mg (2,7 mmol, 90%) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida.

Síntesis del producto intermedio VVV03: Ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

25 Una solución de 1,54 ml (11,0 mmol) de diisopropilamina en THF (38 ml) se enfrió a 0° C. A esta temperatura, se añadió por gotas 6,9 ml (1,6 M en hexano, 11,0 mmol) de n-BuLi y, acto seguido, se agitó la solución durante 30 min a -78° C. Luego se agregó por gotas una solución de 2,31 g (10,0 mmol) de 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina en THF (12 ml) a

-78° C y se agitó durante otros 30 min a -78° C. Inmediatamente, se vertió la solución de reacción sobre hielo seco fino disperso. Luego de calentar la solución a TA, se concentró al vacío y el residuo se maceró con agua. Con una sol. ac. de NaOH 1N se ajustó a un pH alcalino y luego se lavó con éter. Posteriormente, se acidificó con ácido clorhídrico ac. al 10% y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 198 mg (0,7 mmol, 72%) de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

Síntesis del producto intermedio VVV04: Ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 827 mg (1,0 mmol) de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico (Fase preliminar de VVV03) en acetona (3 ml) con 206 mg (1,5 mmol) de K₂CO₃ y 303 mg (1,5 mmol) 2-(fenilsulfonil)etantio y se calentó 5 h a 70° C. Luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. Luego se extrajo con EE y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. A través de la cristalización (DCM / hexano) del residuo se obtuvieron 316 mg (0,7 mmol, 72%) de ácido 2-(2-(fenil-sulfonil)etiltio)-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

Síntesis del producto intermedio VVV05: Éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 1,7 g (5,36 mmol) de éster etílico del ácido 3-(2-acetil-5-(trifluorometil)fenilamino)-3-oxopropanoico en EtOH (16 ml) con 235 mg (60% en aceite mineral, 5,89 mmol) de hidruro sódico, se calentó 3 h a reflujo y se agitó otras 16 h a TA. A continuación, se agregaron 1,34 ml (6,70 mmol) de AcOH y se diluyó con EE (30 ml) y sol. sal. (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. A través de la cristalización (EE) del residuo se obtuvieron 920 mg (3,07 mmol, 57%) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

Síntesis del producto intermedio VVV06: Éster etílico del ácido 2-Cloro-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

Se calentaron 4,3 g (14,4 mmol) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico (Fase preliminar de VVV05) junto con 13,3 ml (144,1 mmol) de POCl₃ durante 2 h a 100° C. Luego de enfriarla a TA, se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 4,5 g (14,2 mmol, 98%) de éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

10 Síntesis del producto intermedio VVV07: Éster etílico del ácido 2-(3-etoxi-3-oxopropiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 360 mg (3,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-mercapto-propiónico en DMF (8 ml) a 0° C con 336 mg (3,0 mmol) de butilato terciario de potasio y se agitó 30 min a 0° C. Luego se agregaron 953 mg (3,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico y la solución de reacción se calentó lentamente a 50° C y se agitó 16 h a esta temperatura. Luego de enfriar la mezcla a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 9:1) del residuo se obtuvieron 625 mg (1,5 mmol, 50%) de éster etílico del ácido 2-(3-etoxi-3-oxopropiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

Síntesis del producto intermedio VVV08: Ácido 2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

Se agregaron lentamente 400 mg (17,4 mmol) de sodio a MeOH (50 ml) y la solución se agitó 5 min a TA. A continuación, se añadió una solución de 800 mg (2,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-(3-etoxi-3-oxopropiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico (Etapa preliminar VVV07) en MeOH (10 ml) a TA. Luego se calentó la solución de reacción durante 30 min a 70° C. Luego de enfriar la solución a TA, se añadieron 488 µl (6,0 mmol) de 1-yodoetano y se agitó 2 h a TA. Posteriormente se concentró al vacío y el

residuo se maceró con EE. Se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una sol. sal., se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Como residuo se obtuvieron 391 mg (1,2 mmol, 62%) de ácido 2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico, el que se volvió a transformar sin depuración adicional.

Síntesis del producto intermedio VVV17: 2-Cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

a) Síntesis de 2-cloro-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carbonilcloruro

Se calentaron 50 g (55,3 mmol) de éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico (VVV05) junto con 51 ml (553,1 mmol) de POCl_3 durante 2 h a 100°C . Acto seguido, se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó 10 min a 60°C y luego se concentró al vacío. El residuo se maceró con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con una sol. ac. de NaHCO_3 1M, agua y sol. sal., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 12,6 g (40,9 mmol, 74%) de 2-cloro-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carbonilcloruro, el que se volvió a transformar sin depuración adicional.

b) Síntesis de 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

A una solución de 6,0 g (19,5 mmol) de 2-cloro-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carbonilcloruro en dioxano (35 ml) se le agregó por gotas a TA una solución de 2,9 g (23,4 mmol) de 3-fluoro-bencilamina. Acto seguido, se agitó 60 min a TA y luego se enfrió con agua. La solución de reacción se extrajo con EE y la fase orgánica se lavó con una sol. ac. de NH_4Cl 1M y sol. sal., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Luego de la cristalización del residuo (EE) se obtuvieron 6,4 g (16,1 mmol, 83%) de 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida.

Síntesis del producto intermedio VVV22: Ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis del éster etílico del ácido 3-(2-acetil-5-terc-butilfenilamino)-3-oxopropanoico

Se mezcló una solución de 200 mg (1,0 mmol) de 1-(2-amino-4-terc-butilfenil)etanona en
 5 DCM (20 ml) con 160 μ l (1,15 mmol) de NEt_3 y se enfrió a 0° C. A esta temperatura, se
 añadieron 170 μ l (1,4 mmol) de éster etílico del ácido 3-cloro-3-oxopropanoico y, a
 continuación, se agitó 2 h a TA. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con
 DCM. La fase orgánica se lavó con una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se
 concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 19:1) del residuo se obtuvieron 190
 10 mg (0,62 mmol, 60%) de éster etílico del ácido 3-(2-acetil-5-terc-butil-fenilamino)-3-
 oxopropanoico.

b) Síntesis del éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 190 mg (0,62 mmol) de éster etílico del ácido 3-(2-acetil-5-
 15 terc-butil-fenilamino)-3-oxopropanoico en EtOH (2 ml) con 30 mg (0,68 mmol, 60% en
 aceite mineral) de hidruro sódico y se calentó 2 h a 80° C. Posteriormente, se diluyó con
 agua y se acidificó con AcOH 5N. Acto seguido, se extrajo con EE. La fase orgánica se
 lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío.
 Como residuo se obtuvieron 150 mg (0,52 mmol, 84%) de éster etílico del ácido 7-terc-
 20 butil-2-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico, los que se volvieron a transformar sin
 depuración adicional.

c) Síntesis del éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-cloro-4-metil-quinolin-3-carboxílico

Se calentó una mezcla de 150 mg (0,52 mmol) de éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-
 25 hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico y POCl_3 (1 ml) durante 2 h a 150° C. Posteriormente,
 se vertió la solución de reacción en hielo seco (15 ml) y se ajustó a un pH alcalino con
 una sol. ac. sat. de NaHCO_3 . Luego se extrajo con EE y la fase orgánica se lavó con una
 sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se

obtuvieron 140 mg (0,46 mmol, 88%) de éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-cloro-4-metil-quinolin-3-carboxílico, los que se volvieron a transformar sin depuración adicional.

d) Síntesis del éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico

- 5 Se mezcló una solución de 140 mg (0,46 mmol) de éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-cloro-4-metil-quinolin-3-carboxílico en DMF (3 ml) con 190 mg (1,38 mmol) de K_2CO_3 y 100 μ l (1,38 mmol) de etantíol y se agitó 16 h a 60° C. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 19:1) del residuo
- 10 se obtuvieron 100 mg (0,30 mmol, 65%) de éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico.

e) Síntesis del ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico

- Se mezcló una solución de 1,7 g (5,1 mmol) de éster etílico del ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico en una mixtura de THF y metanol (2:1 vv, 30 ml) con una solución de 600 mg (14,36 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio en agua (30 ml) y luego se agitó la solución de reacción 16 h a 60° C. Posteriormente se concentró al vacío y el residuo se maceró con agua y se lavó con EE. La fase acuosa se ajustó a un pH alcalino 2 con ácido clorhídrico 1M y luego se extrajo con EE. La fase
- 15 orgánica se lavó con una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 420 mg (1,38 mmol, 27%) de ácido 7-terc-butil-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico, los que se volvieron a transformar sin depuración adicional.
- 20

25 **Síntesis del producto intermedio VVV30: Ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico**

a) Síntesis del éster etílico del ácido 6,7-difluoro-2-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico

A partir de la 1-(2-amino-4,5-difluorofenil)etanona se elaboró el éster etílico del ácido 6,7-difluoro-2-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos en la fase preliminar VVV22, párrafos a) y b).

b) Síntesis del éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 550 mg (2,1 mmol) de éster etílico del ácido 6,7-difluoro-2-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico en una mixtura de piridina y tolueno (1:10 vv, 6 ml) a TA con 3,4 g (8,2 mmol) de reactivo de Lawesson y, a continuación, se calentó 3 h a 80° C. Acto seguido, se enfrió con una sol. ac. sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EE (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo (450 mg) se disolvió en DMF (6 ml) y se mezcló con 660 mg (4,8 mmol) de K₂CO₃ y 740 mg (4,8 mmol) de yoduro de etilo. Luego se calentó la solución de reacción durante 30 min a 50° C. Posteriormente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EE (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una sol. sal., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 19:1) del residuo se obtuvieron 300 mg (0,96 mmol, 47%) de éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico.

c) Síntesis del ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico

A partir de 400 mg (1,3 mmol) de ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico, se elaboraron 220 mg (0,78 mmol, 60%) de ácido 2-etilsulfanil-6,7-difluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos en la fase preliminar VVV22, párrafo e).

Síntesis del producto intermedio VVV39: Éster etílico del ácido 7-dimetilamino-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico

a) Síntesis del éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-7-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico

A partir de la 1-(2-amino-4-fluorofenil)etanona se elaboró el éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-7-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos en la fase preliminar VVV30, párrafos a) y b).

b) Síntesis del éster etílico del ácido 7-dimetilamino-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico

Se mezcló una solución de 2,0 g (6,8 mmol) de éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-7-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico en EtOH (20 ml) con 2,8 g (20,5 mmol) de K_2CO_3 y una solución de dimetilamina acuosa al 40% (20,5 ml) y se calentó 16 h a 90° C en un recipiente cerrado. A continuación, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se maceró con agua. Luego se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 25:1) del residuo se obtuvieron 810 mg (2,55 mmol, 38%) de éster etílico del ácido 7-dimetilamino-2-etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico.

Síntesis del producto intermedio VVV41: 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-hidroxi-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

a) Síntesis de N-(1-etiltio-2-(1-oxibutil)-hexan-3-oniliden)-3-(trifluorometil)-anilina

Se mezcló una solución de 2,0 g (41,2 mmol) de hidruro sódico y DMF (120 ml) con una solución de 7,2 g (45,0 mmol) de dietilmalonato y DMF (10 ml) y luego se agitó 30 min a TA. Posteriormente se añadió una solución de 10,0 g (37,5 mmol) de N-(1-cloro-1-etiltio-metilen)-3-(trifluorometil)anilina en DMF (10 ml) y se calentó la solución de reacción 30 min a 100° C. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 4,5 g (11,5 mmol, 31 %) de N-(1-etiltio-2-(1-oxibutil)-hexan-3-oniliden)-3-(trifluorometil)-anilina, el que se volvió a transformar sin depuración adicional.

b) Síntesis del éster etílico del ácido 2-(etiltio)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico

Se calentaron 4,0 g (10,2 mmol) de N-(1-etiltio-2-(1-oxibutil)-hexan-3-oniliden)-3-(trifluorometil)-anilina al vacío durante 1 h a 180° C. Luego de enfriarlo a TA y realizar una CCA (hexano / EE 249:1) del residuo se obtuvieron 1,0 g (2,9 mmol, 28%) de éster etílico del ácido 2-(etiltio)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico.

c) Síntesis de 2-(etiltio)-N-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida

Se mezcló una solución de 1,0 g (2,9 mmol) éster etílico del ácido 2-(etiltio)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico en tolueno (18 ml) con 5,8 ml (11,6 mmol, 2M en tolueno) de trimetilaluminio y 1,5 g (11,6 mmol) de 3-fluoro-bencilamina y luego se calentó 2 h a 80° C. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M, agua y una sol. sal., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 17:3) del residuo se obtuvieron 0,9 g (2,1 mmol, 73%) de 2-(etiltio)-N-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida.

Síntesis de otros productos intermedios

La síntesis de otros productos intermedios se realizó en conformidad con los procedimientos ya descritos. En la Tabla 1 se indica qué compuesto se elaboró y qué procedimiento se siguió para su elaboración. Para el especialista resulta evidente qué reactivos se utilizaron en cada caso.

Tabla 1:

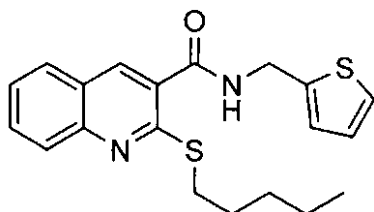
Producto intermedio	Denominación química	Elaboración de producto intermedio análogo
VVV09	2-Cloro-N-(ciclohexilmetil)quinolin-3-carboxamida	VVV01
VVV10	2-Cloro-N-(2-ciclohexiletil)quinolin-3-carboxamida	VVV01
VVV11	2-Cloro-N-(3,3-dimetilbutil)quinolin-3-carboxamida	VVV01
VVV12	Ácido 2-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico	VVV03
VVV13	2-Cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida	VVV01
VVV14	Ácido 2-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-6-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico	VVV04

VVV15	Ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico	VVV03
VVV16	2-Cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida	VVV01
VVV18	Ácido 4-metil-2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV08
VVV19	Ácido 2-(terc-butilsulfanil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV21	2-Etilsulfanil-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV23	Ácido 2-etilsulfanil-7-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV24	Ácido 2-etilsulfanil-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV25	Éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxílico	VVV22 sin párrafo e)
VVV26	Ácido 4-etil-2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV08
VVV27	Ácido 2-etilsulfanil-4-isopropil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV08
VVV28	Éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22 sin párrafo e)
VVV29	Éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV22 sin párrafo e)
VVV31	Ácido 2-etilsulfanil-5-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV30
VVV32	Ácido 2-etilsulfanil-8-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV30
VVV33	Ácido 2-etilsulfanil-7-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV34	Ácido 2-etilsulfanil-6-fluoro-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV35	Ácido 2-etilsulfanil-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV36	Ácido 2-etilsulfanil-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV37	Ácido 2-etilsulfanil-6-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxílico	VVV22
VVV38	Ácido 2-etilsulfanil-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico	VVV22

VVV40	Ácido 2-etilsulfanil-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxílico	VVV39 + VVV22 sin párrafo e)
-------	---	------------------------------

Síntesis de los ejemplos de compuestos

Síntesis del ejemplo de compuesto 1: 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolin-carboxamida

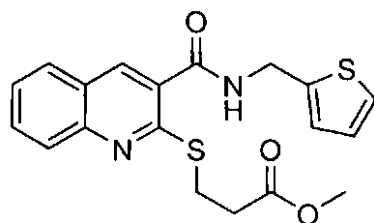


5

Se mezcló una solución de 300 mg (1,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida (Fase preliminar VVV02) en DMF (2,3 ml) a TA con 151 mg (1,1 mmol) de K_2CO_3 y se agitó durante 30 min. Acto seguido, se añadieron 131 μ l (1,0 mmol) de 1-yodopentano y se agitó otros 3 d a TA. Posteriormente se concentró al vacío y el residuo se maceró con EE y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EE y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Mediante la cristalización del residuo, a partir de EE se obtuvieron 146 mg (0,4 mmol, 39%) de 2-(pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolin-carboxamida. EM: m/c 371,1 $[M+H]^+$.

10

15 Síntesis del ejemplo de compuesto 2: Éster metílico del ácido 3-{[3-[oxo-(2-tienilmetilamino)metil]-2-quinolil]tio}propanoico

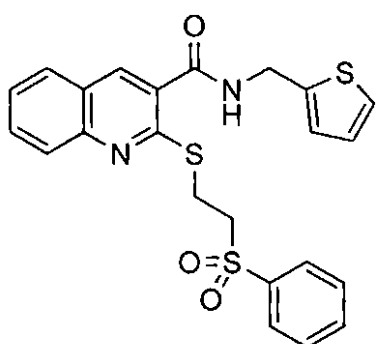


Se enfrió una solución de 361 mg (3,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-mercapto-propiónico en DMF (18 ml) a 0° C, se mezcló con 336,6 mg (3,0 mmol) de butilato terciario de potasio y se agitó 10 min a esta temperatura. Después se agregaron 908 mg (3,0 mmol) de 2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida (Fase preliminar VVV01)

20

y luego se calentó lentamente a 50° C y se agitó 16 h a esta temperatura. A continuación se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. sat. de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una sol. sal., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Mediante una CCA (hexano / EE 4:1) con el residuo se obtuvieron 614 mg (1,6 mmol, 53%) de éster metílico del ácido 3-
 5 [[3-[oxo-(2-tienilmetilamino)metil]-2-quinolil]tio]propanoico. EM: m/c 387,1 [M+H]⁺.

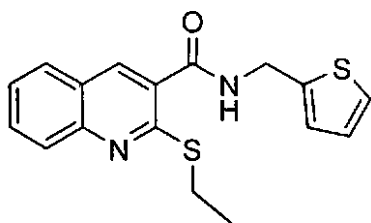
Síntesis del ejemplo de compuesto 5: 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-3-quinolincarboxamida



10

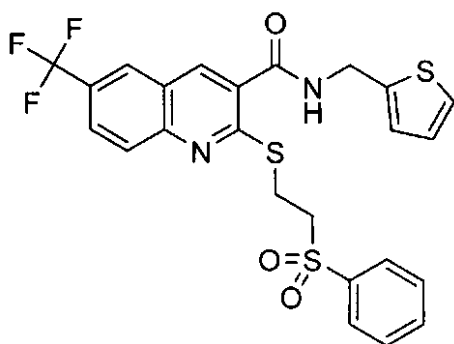
Se mezcló una solución de 202 mg (1,0 mmol) de 2-(fenilsulfonil)etantiol en DMF (6 ml) a 0° C con 112 mg (1,0 mmol) de butilato terciario de potasio y se agitó 10 min a 0° C. Después se agregaron 303 mg (1,0 mmol) de 2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida (Fase preliminar VVV01) a 0°C y luego se calentó lentamente a 50°C y se
 15 agitó 16 h a esta temperatura. Luego de enfriarla a TA, se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. sat. de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y una sol. sal., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Mediante una CCA (hexano / EE 4:1) con el residuo se obtuvieron 326 mg (0,7 mmol, 70%) de 2-[2-(fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-3-
 20 quinolin-carboxamida. EM: m/c 469,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 7: 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida



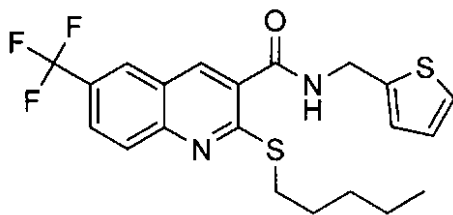
Se mezcló una solución de 303 mg (1,0 mmol) de 2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida (Fase preliminar VVV01) en etanol (10 ml) con 92 mg (1,1 mmol) de tioetanolato de sodio y se calentó durante 90 min a reflujo. A continuación se vertió en
 5 agua y se extrajo varias veces con EE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Mediante la cristalización (EE / hexano) del residuo, se obtuvieron 103 mg (0,3 mmol, 31%) de 2-(etiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida. EM: m/c 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Síntesis del ejemplo de compuesto 8: 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida**



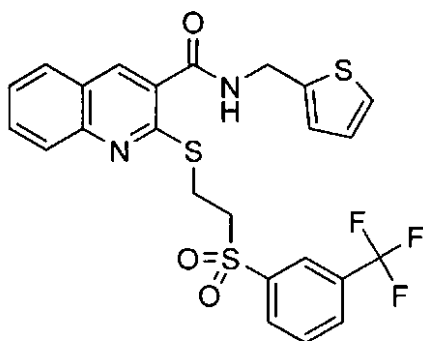
Se mezcló una solución de 441 mg (1,0 mmol) de ácido 2-(2-(fenilsulfonil)etiltio)-6-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxílico (Fase preliminar VVV04) en DMF (5 ml) con 456 mg
 15 (1,2 mmol) de HATU y 680 μl (4,0 mmol) de DIPEA y se agitó 15 h a TA. Posteriormente se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. sat. de NH_4Cl , una sol. ac. sat. de NaHCO_3 y una sol. sal. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Mediante una CCA (hexano / EE 7:3) del residuo se obtuvieron 107 mg (0,2 mmol, 20%) de 2-[2-(fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida. EM:
 20 m/c 537,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 11: 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida



Se agregaron lentamente 198 mg (8,6 mmol) de sodio a MeOH (86 ml) y la solución se agitó 5 min a TA. A continuación, se añadió una solución de 455 mg (1,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-(3-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-6-(trifluorometil)quinolin-2-iltio)propanoico (Ejemplo 26) en MeOH (10 ml) a TA. Luego se calentó la solución de reacción durante 30 min a 70° C. Acto seguido, se añadieron 396 µl (3,0 mmol) de 1-yodopentano a TA y se agitó 1 h también a TA. Posteriormente se concentró al vacío y el residuo se maceró con EE. Se lavó con agua y una sol. sal. y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Como residuo se obtuvieron 167 mg (0,4 mmol, 38%) de 2-(pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida. EM: m/c 439,1 [M+H]⁺.

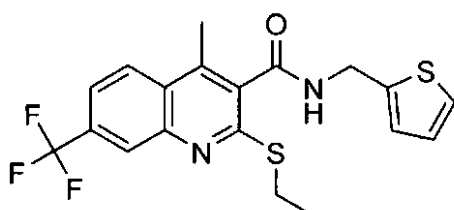
Síntesis del ejemplo de compuesto 13: N-(2-Tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)-fenil]sulfoniletiltio]-3-quinolincarboxamida



Se mezcló una solución de 300 mg (1,0 mmol) de 2-mercapto-N-(tiofen-2-ilmetil)quinolin-3-carboxamida (Fase preliminar VVV02) en acetona (10 ml) a TA con 151 mg (1,1 mmol) de K₂CO₃ y 300 mg (1,1 mmol) de 1-(2-cloroetilsulfonil)-3-(trifluorometil)benzol y se calentó durante 3 h a 70° C. Luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se maceró con EE y se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se

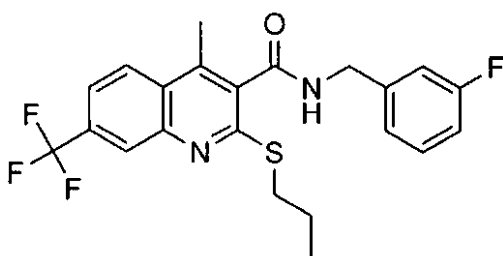
concentró al vacío. Mediante una CCA (DCM / EE 20:1) del residuo, se obtuvieron 163 mg (0,3 mmol, 30%) de N-(2-tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)-fenil]sulfoniletio]-3-quinolincarboxamida. EM: m/c 537,1 $[M+H]^+$.

5 Síntesis del ejemplo de compuesto 30: 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida



Se mezcló una solución de 330 mg (1,05 mmol) de ácido 2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxílico (VVV08) en THF (8 ml) con 134 μ l (1,3 mmol) tiofenmetanamina, 438 mg (1,1 mmol) HATU y 420 μ l (3,0 mmol) de NEt_3 y, a continuación, se calentó 24 h a 50° C. Posteriormente se diluyó con EE y se lavó con una sol. ac. de NH_4Cl 4M, una sol. ac. de Na_2CO_3 1M y una sol. sal. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y luego se filtró con una capa de gel de sílice. Luego de la CCA (hexano / EE 7:3) del residuo se obtuvieron 277 mg (0,67 mmol, 65%) de 2-etilsulfanil-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 411,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del ejemplo de compuesto 46: N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(propilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

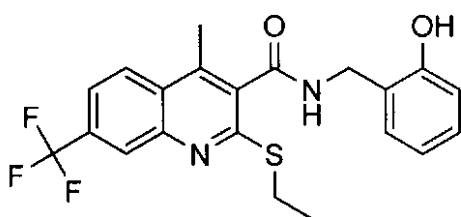


Se mezcló una solución de 200 mg (0,5 mmol) de 2-cloro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida (VVV17) en DMF (4 ml) con 209 mg (1,5 mmol) de K_2CO_3 y 137 μ l (1,5 mmol) de propanotiol y se calentó 72 h a 40° C en un recipiente cerrado. Luego de enfriar la mezcla a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase

orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 3:1) del residuo se obtuvieron 146 mg (0,33 mmol, 67%) de N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(propilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

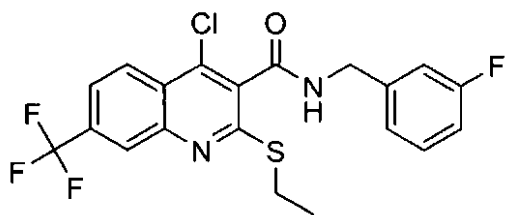
Síntesis del ejemplo de compuesto 112: 2-Etilsulfanil-N-[(2-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida



Se enfrió una solución de 350 mg (0,8 mmol) de 2-etilsulfanil-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida (Ejemplo 84) en DCM (10 ml) a 0° C. A esta temperatura, se agregaron por gotas 500 μl (4,9 mmol) de tribromuro de boro. Posteriormente se agitó 90 min a TA. A continuación, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 4:1) del residuo se obtuvieron 240 mg (0,57 mmol, 70%) de 2-etilsulfanil-N-[(2-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Síntesis del ejemplo de compuesto 122: 4-Cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida

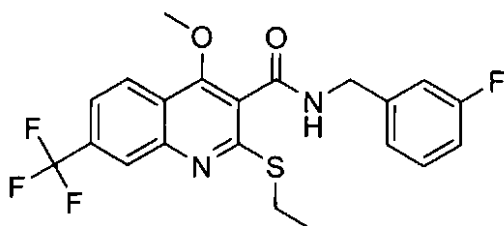


20

Se calentó una mezcla de 1,0 g (2,36 mmol) de 2-(etiltio)-N-(3-fluorobencil)-4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida y POCl_3 (10 ml) durante 2 h a 130° C. Luego de enfriarla a TA, se ajustó a un pH alcalino de ~8 con una sol. ac. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na_2SO_4 ,

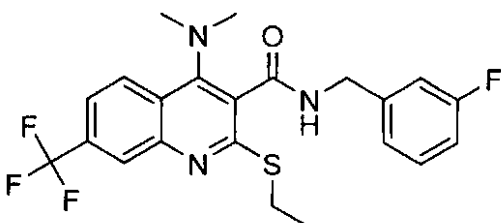
se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 22:3) del residuo se obtuvieron 0,5 g (1,1 mmol, 48%) de 4-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 443,1 [M+H]⁺.

5 Síntesis del ejemplo de compuesto 130: 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metoxi-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida



Se mezcló metanol (6 ml) a TA con 20 mg (0,95 mmol) de sodio. Después de que se haya disuelto completamente el sodio, se añade una solución de 210 mg (0,47 mmol) de 4-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida (Ejemplo 122) en MeOH (2 ml) a TA. Luego se calentó 30 min a 60° C. A continuación se concentró al vacío y el residuo se maceró con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 9:1) del residuo se obtuvieron 80 mg (0,18 mmol, 70%) de 2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metoxi-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 439,1 [M+H]⁺.

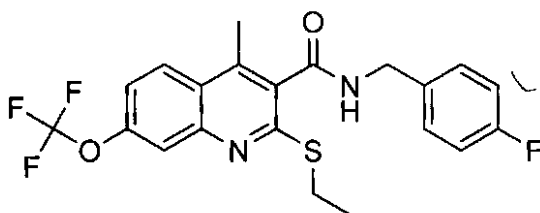
Síntesis del ejemplo de compuesto 131: 4-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida



Se mezcló una solución de 200 mg (0,45 mmol) de 4-cloro-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida (Ejemplo 122) en DMF (3 ml) a TA con 60 mg (0,45 mmol) de K₂CO₃ y 0,7 ml (1,36 mmol, 2M en THF) de dimetilamina y luego se

calentó 150 min a 80° C en un recipiente cerrado. Posteriormente, se diluyó con agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / EE 17:3) del residuo se obtuvieron 120 mg (0,27 mmol, 60%) de 4-dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 452,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo de compuesto 132: 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxamida



Se mezcló una solución de 200 mg (0,56 mmol) éster etílico del ácido 2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxílico (VVV25) en tolueno (7 ml) con 1,12 ml (2,24 mmol, 2M en tolueno) de trimetilaluminio y 260 µl (2,24 mmol) de 4-fluorobencilamina y luego se calentó 3 h a 90° C. Posteriormente, se diluyó con ácido clorhídrico 0,5 M y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y una sol. sal., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Luego de la CCA (hexano / DCM 3:2) del residuo se obtuvieron 150 mg (0,34 mmol, 61%) de 2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxamida. EM: m/c 439,1 [M+H]⁺.

Síntesis de otros ejemplos de compuestos

La síntesis de otros ejemplos de compuestos se realizó en conformidad con los procedimientos ya descritos. En la Tabla 2 se indica qué compuesto se elaboró y qué procedimiento se siguió para su elaboración. Para el especialista resulta evidente qué reactivos se utilizaron en cada caso.

Tabla 2:

Ejemplo	Denominación química	Elaboración de ejemplo análogo	EM m/c [M+H] ⁺
3	2-(3-Ciclohexil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	1	425,2
4	2-(3-Fenil-propilsulfanil)-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	1	419,1
6	2-[3-(4-Fluorofenil)-propilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	437,1
9	2-[2-(Benzolsulfonil)-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	5	537,1
10	2-[2-(Benzolsulfonil)-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-5-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	5	537,1
12	2-Etilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-6-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	11	397,1
14	2-Etilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	11	397,1
15	2-(Pentilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	11	439,1
16	2-[2-(4-Fluorofenil)sulfonil]-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	487,1
17	2-[2-(p-Tolilsulfonil)-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	483,1
18	2-[2-(p-Tolilsulfanil)-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	451,1
19	2-[2-(Benzolsulfonil)-etilsulfanil]-N-(ciclohexil-metil)-quinolin-3-carboxamida	5	469,2
20	2-[3-(p-Tolil)-propilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	433,1
21	2-(2-Fenilsulfanil-etilsulfanil)-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	437,1
22	2-[2-(Benzolsulfonil)-etilsulfanil]-N-(2-ciclohexil-etil)-quinolin-3-carboxamida	5	483,2
23	2-[2-(Benzolsulfonil)-etilsulfanil]-N-(3,3-dimetil-butil)-quinolin-3-carboxamida	5	457,2
24	2-[2-[(4-Fluorofenil)sulfanil]-etilsulfanil]-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	13	455,1
25	N-(3,3-Dimetil-butil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	8	399,2

26	Éster metílico del ácido 3-[[3-(tiofen-2-il-metil-carbamoil)-6-(trifluorometil)-quinolin-2-il]sulfanil]-propiónico	8	455,1
27	Éster metílico del ácido 3-[[3-(tiofen-2-il-metil-carbamoil)-7-(trifluorometil)-quinolin-2-il]sulfanil]-propiónico	2	455,1
28	N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
29	N-(Cicloheptil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	425,2
31	N-[(3,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	441,1
32	N-[(2,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	441,1
33	2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(3,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-carboxamida	30	459,1
34	2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(2,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-carboxamida	30	459,1
35	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-4-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	406,1
36	N-[(4-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	461,2
37	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-metil-butil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
38	2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida	30	473,1
39	2-Etilsulfanil-4-metil-N-fenetil-7-(trifluoromethyl)-quinolin-3-carboxamida	30	419,1
40	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-fenil-propil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	433,1
41	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	406,1
42	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-3-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	406,1
43	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(naftalen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	455,1
44	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	412,1

45	2-Etilsulfanil-4-metil-N-([1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	397,1
47	N-[(3-Fluorofenil)-metil]-2-(isopropilsulfanil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	437,1
48	2-(Ciclopentilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	463,1
49	2-(Butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	451,1
50	N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(pentilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	465,2
51	N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(1-metil-propilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	451,1
52	2-(Ciclohexilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	477,2
53	N-(2-Ciclopentil-etil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	411,2
54	N-(3-Ciclopentil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	425,2
55	2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida	30	473,1
56	N-[(3-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	461,2
57	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(4-metil-pentil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	399,2
58	2-Bencilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	46	485,1
59	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	453,1
60	2-Etilsulfanil-N-[(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	453,1
61	N-[(3,4-Dimetil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	433,1
62	2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometilsulfanil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida	30	505,1

63	N-(Ciclohexil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	411,2
64	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tetrahidro-piran-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	413,1
65	2-Etilsulfanil-4-metil-N-propil-7-(trifluoromethyl)-quinolin-3-carboxamida	30	357,1
66	N-Butil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	371,1
67	2-Etilsulfanil-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
68	2-Etilsulfanil-4-metil-N-pentil-7-(trifluoromethyl)-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
69	2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	425,1
70	2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(4-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	425,1
71	N-[(5-Cloro-tiofen-2-il)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	445
72	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(2-tiofen-2-il-etil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	425,1
73	N-(5-Biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,2
74	N-Bencil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	405,1
75	2-Etilsulfanil-N-[(2-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,1
76	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,1
77	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,1
78	N-[(2-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	439,1
79	N-[(3-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	439,1
80	N-[(4-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	439,1
81	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(o-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	419,1
82	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(m-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	419,1

83	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(p-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	419,1
84	2-Etilsulfanil-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	435,1
85	2-Etilsulfanil-N-[(3-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	435,1
86	2-Etilsulfanil-N-[(4-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	435,1
87	N-[(3,5-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	441,1
88	4-Metil-2-metilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	397,1
89	2-(terc-butilsulfanil)-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	439,1
90	N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	371,1
91	2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida	30	343,1
92	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	355,1
93	2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	451,1
94	2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	451,1
95	7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	411,2
96	7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	411,2
97	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-metoksi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
98	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-7-metoksi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
99	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida	30	369,1
100	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida	30	369,1
101	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-metoksi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
102	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-6-metoksi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1

103	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,1
104	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	423,1
105	2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
106	2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
107	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida	30	369,1
108	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida	30	369,1
109	2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	391,1
110	2-Etilsulfanil-N-(furan-2-il-metil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	395,1
111	2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-furan-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	409,1
113	2-Etilsulfanil-N-[(3-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	112	421,1
114	N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	409,1
115	N-[(4-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	409,1
116	2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
117	2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
118	2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	391,1
119	2-Etilsulfanil-N-[(4-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	112	421,1
120	2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
121	2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
123	2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1
124	2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	373,1

125	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
126	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	30	385,1
127	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	112	371,1
128	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	112	371,1
129	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	112	371,1
133	7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	132	398,2
134	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida	30	440,2
135	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida	30	440,2
136	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	132	423,1
137	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	132	423,1
138	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	132	385,1
139	2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	132	385,1
140	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida	112	371,1
141	7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida	132	398,2
142	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxamida	132	439,1
143	4-Etil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	437,1
144	2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-isopropil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida	30	451,1

Experimentos farmacológicos

Ensayo de fluorescencia con una 'materia colorante sensible al voltaje'

Se cultivan células CHO-K1 expresadas por los canales humanos KCNQ2/3 en frascos especiales para estos efectos (por ejemplo, frascos TC de 80 cm², Nunc) con alta glucosa DMEM (Sigma Aldrich, D7777), incluido un 10% de FCS (PAN Biotech, por ejemplo, 3302-P270521) u otro medio Alfa MEM (1x, líquido, Invitrogen, #22571), un 10 % de suero fetal bovino (SFB) (Invitrogen, #10270-106, termoactivado) y los antibióticos seleccionados necesarios a 37° C, un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad del aire en forma adherente.

Antes de la siembra, para realizar las mediciones, se lavan las células con una solución amortiguadora de 1 x DPBS sin Ca²⁺/Mg²⁺ (por ejemplo, Invitrogen, #14190-094) y se retira mediante el uso de acutasa (PAA Laboratories, #L11-007) del fondo del recipiente de cultivo (incubación con acutasa durante 15 min a 37° C). La determinación del número de células que se generan se realiza con un contador de células CASY™ (modelo TCC, Schärfe System) para posteriormente producir entre 20.000 y 30.000 células/volumen de pozo/100 µl, conforme a la optimización de la densidad para la línea celular individual, del medio de cultivo descrito en las placas de medición de 96 pozos del tipo Corning™ CellBIND™ (microplacas de poliestireno negro con fondo transparente plano, #3340). Posteriormente se realizó una incubación a temperatura ambiente sin carga de gas de protección o control de la humedad del aire, seguida de una incubación durante 24 horas a 37° C, un 5 % de CO₂ y un 95 % de humedad ambiental.

Se prepara el colorante fluorescente sensible al voltaje del kit de ensayo de potencial de membranas (formato Red™ Bulk, pieza R8123 para FLIPR, MDS Analytical Technologies™), en el que se disuelve el contenido de un recipiente denominado componente rojo A del kit de ensayo mencionado anteriormente en 200 ml de una solución amortiguadora extracelular (solución amortiguadora ES, 120 mM de NaCl, 1 mM de KCl, 10 mM de HEPES, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂, 10 mM de glucosa; pH 7,4). Luego de reducir el medio de cultivo, se lavan las células con 200 µl de solución amortiguadora ES, a continuación se superponen en capas con 100 µl de la solución de

colorante preparada anteriormente y se incuban 45 min a temperatura ambiente con bloqueo de la luz.

Las mediciones de fluorescencia se realizan con un instrumento BMG Labtech FLUOstar™, BMG Labtech NOVOstar™ o BMG Labtech POLARstar™ (525 nm de
 5 desecación, 560 nm de emisión, modalidad *Bottom Read*). Luego de la incubación del colorante, se añaden 50 µl de las sustancias que se van a probar en las concentraciones deseadas o 50 µl de solución amortiguadora ES para controlarlo en cavidades separadas de la placa graduada y se incuban 30 min a temperatura ambiente con deflexión de la
 10 luz. A continuación, se prescinde durante 5 min de la intensidad de la fluorescencia del colorante y se determina así un punto temporal fijo e invariable del valor de fluorescencia F_1 de cada pozo. A continuación, se agregan 15 µl de una solución de KCl 100 mM (concentración final: 92 mM) en cada pozo. La variación de la fluorescencia se mide a continuación el tiempo que sea necesario hasta que se alcancen todos los valores de
 15 medición relevantes (particularmente entre 5 y 30 min). Se determina un valor de fluorescencia F_2 hasta un momento fijo luego de la aplicación de KCl, en este caso hasta el momento en que la fluorescencia alcance su punto máximo.

Para calcularlo, se compara la intensidad de la fluorescencia F_2 con la intensidad de la
 20 fluorescencia F_1 y, a partir de esta comparación, se determina la actividad agonista del compuesto que se pretende elaborar en el canal de potasio. Para ello, F_2 y F_1 se calculan de la siguiente manera:

25
$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

Para determinar si una sustancia presenta una actividad agonista, por ejemplo, se puede

comparar $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de las células de control. Se determina $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$, en donde se

añade al precipitado de reacción, en vez de la sustancia que se va a probar, sólo la solución amortiguadora, la que determina el valor F_{1K} de la intensidad de la fluorescencia, se agregan los iones de potasio tal como se describió anteriormente y se prescinde del valor F_{2K} de intensidad de la fluorescencia. Luego se calculan F_{2K} y F_{1K} como sigue:

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

5

Una sustancia presenta una actividad agonista en el canal de potasio, donde $\frac{\Delta F}{F}$ es

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

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

10 Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ y $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$, se indica también una

actividad agonista de un compuesto meta, cuando se observa un incremento de $\frac{\Delta F}{F}$ con una mayor dosificación del compuesto meta.

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

15

Ensayo de baja intensidad de retirada de la cola en ratas.

La efectividad antinociceptiva de la sustancia de prueba frente a un estímulo térmico agudo y nocivo se investigó en el ensayo de retirada de la cola (*tail flick*) en ratas conforme al método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para
20 ello, se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Züchter: Enero, Le Genest St. Isle, Francia) con un peso de entre 200 y 250 g. Los animales se llevaron exclusivamente a compartimentos especiales de prueba y en la base de la cola se exponía un rayo focal de un analgesímetro (Modelo 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Alemania). Se utilizaron

10 ratas por grupo. Antes de administrar una sustancia conforme a la presente invención, se determinó dos veces la latencia de retirada (tiempo desde que se enciende el rayo focal hasta que las ratas retiran repentinamente la cola) a una distancia de cinco minutos y se definió el promedio como el tiempo de latencia de control. Con ello, la intensidad del rayo focal se seleccionó de tal manera que el tiempo de latencia de control llegara a los 7 y 9 segundos. La medición de la latencia de retirada se repitió después de 10, 20, 30 y 60 minutos después de administrar la sustancia en forma peroral. La acción antinociceptiva de la sustancia de prueba se determinó como incremento del tiempo de latencia de retirada conforme a la siguiente fórmula:

10

MPE [%] = [(T₁ - T₀)/(T₂ - T₀)] x 100

Donde: T₀: tiempo de latencia de control antes de la aplicación de la sustancia, T₁: tiempo de latencia luego de la aplicación de la sustancia, T₂: tiempo de exposición máximo del rayo focal (30 segundos), MPE: efecto máximo posible (por sus siglas en inglés)

Mediante el análisis de la varianza (reiteradas medidas ANOVA) se probaron las diferencias significativas estadísticas entre el grupo de sustancias y el grupo de vehículos. Se fijó el nivel de significancia en ≤ 0,05.

20 **Datos farmacológicos**

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

Tabla 3

Ejemplo de compuesto	Fluorimetría EC50 [nM]	Fluorimetría % Eficacia (50 µM de Retigabina = 100%)	Ensayo de baja intensidad de retirada de la cola en ratas p.o. % Efecto (Dosis [mg/kg])
1	744	143	

2		26	
3	1931	77	
4	144	168	
5	2657	98	
6	1221	111	
7	1350		
8		46	
9		26	
10		9	
11		41	
12	412	155	
13	991	136	
14	291	223	9 (21,5)
15	778	145	
16	78	164	
17		77	
18		72	
19	167	71	
20		64	
21	119	30	
22		15	
23		14	
24		27	
25		8	
28		47	
29	367	86	
30	82	141	31 (10)
31	145	159	
32	59	70	
33	140	162	
34	98	72	
35	2655	142	
36	136	93	
37	85	121	0 (10,0)

38	76	142	
39	473	48	
40	194	152	
41	1105	121	
42	1690	175	51 (21,5)
43	159	77	
44	587	169	
45		23	
46	141	155	
47	73	152	
48	56	133	
49	74	151	
50	61	150	
51	37	158	
52	64	102	
53	256	73	
54	162	229	
55	149	167	
56	67	97	
57	150	205	
69	858	123	
70	1463	114	
71	305	163	
72	732	59	
73		25	
74	163	128	
75	71	88	
76	92	182	ED ₅₀ 6,3
77	105	137	37 (10)
78		33	
79	124	116	
80	148	135	
81		28	
82	219	108	

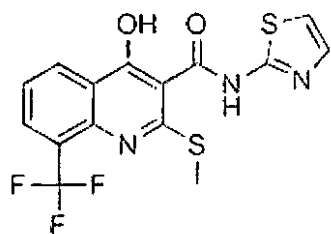
83	242	130	
84		25	
85	413	89	
86	565	108	
87	144	159	
88	212	154	
89	64	220	ED ₅₀ 2,7
90	842	53	
91	1213	50	
92	950	65	
93	88	157	
94	54	162	71 (4,64)
95	627	96	
96	808	101	
97	622	60	
98	404	70	
99	623	90	
100	337	45	
101		17	
102		14	
103	784	115	
104		25	
105	248	140	
106	216	143	
107	499	161	
108	509	149	
109	187	144	7 (10,0)
110	89	183	
111	86	178	
112	130	211	17 (10,0)
113	3992	66	
114	169	175	
115	136	150	
116	598	147	

117	222	87	
118	147	149	
119	2748	72	
120	1212	157	
121	334	90	
122	65	171	
123		8	
124		8	
125		14	
126		5	
127		18	
128		39	
129		12	
130	58	180	
131	1818	104	
132	51	161	
133		15	
134		21	
135		6	
136	227	164	
137	225	166	
138	2235	91	
139	1958	91	
140	1150	101	

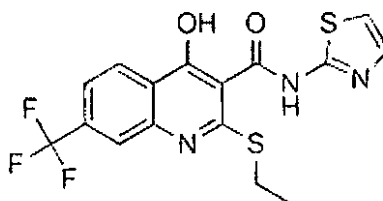
A partir de FR 2532939 se conocen las 4-OH-2-mercapto-quinolin-3-carboxamidas para describir una acción farmacológica en un modelo de dolor y en un modelo inflamatorio sin
5 agregar un mecanismo activador.

Sin embargo, los ajustes del calibre descrito en FR 2532939 muestran que dichas 2-mercapto-quinolin-3-carboxamidas con una función de 4-hidroxí hasta concentraciones

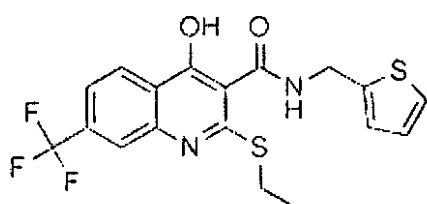
en un margen relevante de hasta 30 μmol no presentan efectos en el modelo farmacológico del ensayo de fluorescencia en los canales KCNQ2/3.



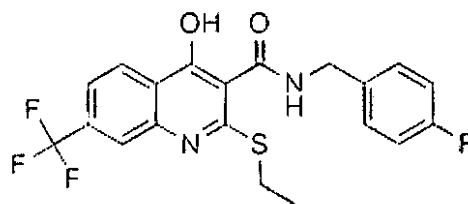
Ejemplo 4 de
FR2532939



Análogo al Ejemplo 4 de FR
2532939 con el grupo de CF_3 en
la posición 7 en lugar de 8



Análogo 4-OH al Ejemplo 14 y 30
conforme al Ejemplo 4 de
FR2532939



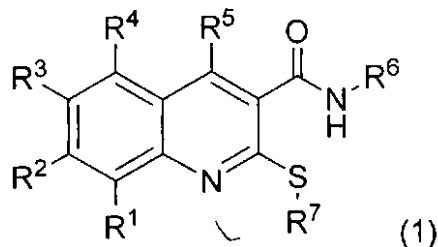
Análogo 4-OH al Ejemplo 77
conforme al Ejemplo 4 de
FR2532939

5

En los compuestos de la presente invención conforme a la reivindicación se descarta una función de 4-hidroxi mediante la definición adecuada de R^5 .

REIVINDICACIONES

1. 2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1),



5

CARACTERIZADA porque

R^0 representa al alquilo C_{1-10} o heteroalquilo C_{2-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple; o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} , no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple;

20

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 significan, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$;

25

AB

5 NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

10 R⁵ representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

20 R⁶ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

25 R⁷ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

- donde "alquilo sustituido", "heteroalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; CN; CF₃; =O; =NH; =C(NH₂)₂; NO₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂H; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;
- donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;

a excepción del siguiente compuesto:

N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropiltio)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida;

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

- 5 2. Carboxamidas sustituidas conforme a la Reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})(R^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; OH; OR^0 ; O-(alquilo C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-C(=O)-
10 R^0 ; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-}R^0$; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; SH; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2R^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(R^0 \text{ o } \text{H})$ y $\text{S}(=\text{O})_2\text{-N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$;

R^5 se selecciona del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})(R^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}(R^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-}$
15 R^0 ; $\text{N}(R^0 \text{ o } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$; SH; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2R^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(R^0 \text{ o } \text{H})$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{-N}(R^0 \text{ o } \text{H})_2$;

R^6 representa

- 20 alquilo C_{1-10} o heteroalquilo C_{2-10} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, OCF_3 , NH_2 , $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, SH, SCF_3 , alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , S-alquilo C_{1-8} , NH-alquilo C_{1-8} , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$,
25 cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-8} , OH y OCF_3 , y donde el cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo puede estar

saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C₁₋₈, OH, =O, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₈, y N(alquilo C₁₋₈)₂,

5

Cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO₂,

10

CN, OH, =O, 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, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el 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;

15

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del

20

25

grupo que incorpora al 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; o

- 5 arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo
- 10 pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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;
- 15 y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los
- 20 residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo
- 25 puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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; y

R⁷ representa

alquilo C₁₋₁₀ o heteroalquilo C₂₋₁₀, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C₁₋₈, OH, =O, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, NH₂, NH-alquilo C₁₋₈, y N(alquilo C₁₋₈)₂;

Cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, 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, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el 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;

- y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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; o
- arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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;

y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí,

seleccionados del grupo conformado por 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, donde los
 5 ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más
 sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo
 puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o
 10 múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del
 grupo que incorpora al 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;

3. Carboxamidas sustituidas conforme a la Reivindicación 1 ó 2,
 CARACTERIZADAS porque

15

R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por
 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o
 H)₂; OH; OR⁰; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-C(=O)-
 R⁰; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰;
 20 S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-N(R⁰ o H)₂;

20

R⁵ seleccionado del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰;
 C(=O)(R⁰ o H); C(=O)O(R⁰ o H); C(=O)N(R⁰ o H)₂; OR⁰; O-(alquilo C₁₋₈)-OH;
 O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-C(=O)-R⁰; N(R⁰ o H)₂; N(R⁰ o H)-C(=O)-R⁰;
 N(R⁰ o H)-C(=O)-N(R⁰ o H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ o H); S(=O)₂-
 25 N(R⁰ o H)₂;

25

4. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 3,
 CARACTERIZADAS porque

- 5 R^1, R^2, R^3 y R^4 , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; C(=O)H ; C(=O)-OH ; C(=O)-NH_2 ; alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , $\text{C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)O-alquilo C}_{1-8}$, $\text{O-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)NH-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-8})_2$, $\text{NH-alquilo C}_{1-8}$, $\text{N(alquilo C}_{1-8})_2$, $\text{NH-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{N(alquilo C}_{1-8})\text{-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, S-alquilo C_{1-8} , $\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-8}$, $\text{S(=O)}_2\text{O-alquilo C}_{1-8}$, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-metilo y OH; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; NH_2 ; cicloalquilo C_{3-10} o
- 10 heterociclilo, saturados o no saturados, no sustituidos; bencilo, fenilo, piridilo o tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que comprende F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , CN, alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , CF_3 , OH, OCF_3 , C(=O)-OH , SCF_3 y $\text{S(=O)}_2\text{OH}$;
- 15 y R^5 seleccionado del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; C(=O)H ; C(=O)-OH ; C(=O)-NH_2 ; alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , $\text{C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)O-alquilo C}_{1-8}$, $\text{O-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)NH-alquilo C}_{1-8}$, $\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-8})_2$, $\text{NH-alquilo C}_{1-8}$, $\text{N(alquilo C}_{1-8})_2$, $\text{NH-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, $\text{N(alquilo C}_{1-8})\text{-C(=O)-alquilo C}_{1-8}$, S-alquilo C_{1-8} , $\text{S(=O)}_2\text{-alquilo C}_{1-8}$, $\text{S(=O)}_2\text{O-alquilo C}_{1-8}$, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-metilo y OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; NH_2 ; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo,
- 20 saturados o no saturados, no sustituidos; bencilo, fenilo, piridilo o tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo consistente en F, Cl, Br, I, NO_2 , NH_2 , CN, alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , CF_3 , OH, OCF_3 , C(=O)-OH , SCF_3 y $\text{S(=O)}_2\text{OH}$.
- 25

5. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADAS porque

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; CH_2CF_3 ; $\text{C}(=\text{O})$ -metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -etilo; $\text{C}(=\text{O})$ -OH; $\text{C}(=\text{O})$ -O-metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -O-etilo; $\text{C}(=\text{O})$ - NH_2 ; $\text{C}(=\text{O})$ -N(metilo) $_2$; $\text{C}(=\text{O})$ -N(etilo) $_2$; $\text{C}(=\text{O})$ -NH-metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -NH-etilo; $\text{C}(=\text{O})$ -N(metilo)(etilo); OH; O-metilo;
- 10 O-etilo; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$; OCF_3 ; $\text{O-C}(=\text{O})$ -metilo; $\text{O-C}(=\text{O})$ -etilo; NR^aR^b , donde R^a y R^b , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H, metilo, etilo, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$ y $(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ o R^a y R^b , en conjunto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo o morfolinilo; $\text{NHC}(=\text{O})$ -metilo; $\text{NHC}(=\text{O})$ -etilo; SH; SCF_3 ; S-
- 15 metilo; S-etilo; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O-metilo}$; bencilo, fenilo, piridilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF_3 , OH, O-metilo y OCF_3 .

20 6. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADAS porque

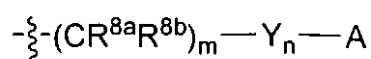
- R^5 seleccionado del grupo compuesto por H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario;
- 25 CH_2CF_3 ; $\text{C}(=\text{O})$ -metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -etilo; $\text{C}(=\text{O})$ -OH; $\text{C}(=\text{O})$ -O-metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -O-etilo; $\text{C}(=\text{O})$ - NH_2 ; $\text{C}(=\text{O})$ -N(metilo) $_2$; $\text{C}(=\text{O})$ -N(etilo) $_2$; $\text{C}(=\text{O})$ -NH-metilo; $\text{C}(=\text{O})$ -NH-etilo; $\text{C}(=\text{O})$ -N(metilo)(etilo); O-metilo; O-etilo; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$; OCF_3 ; $\text{O-C}(=\text{O})$ -metilo; $\text{O-C}(=\text{O})$ -etilo; NR^aR^b , donde R^a y R^b , independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por H, metilo, etilo, $(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$,

5 C(=O)-metilo, C(=O)-etilo o R^a y R^b, en conjunto con el átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacinilo o morfolinilo; SH; SCF₃; S-metilo; S-etilo; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-metilo; bencilo, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃.

7. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADAS porque

10

R⁶ representa la estructura parcial (T1)



(T1)

donde

15 R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a 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, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₄, OH y OCF₃;

20 cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, 3 ó 4;

25 Y representa O o NR⁹,

- 5 donde R^9 representa H; alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , y $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$; o bien, representa cicloalquilo C_{3-10} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , y $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;
- 10 n representa 0 ó 1, salvo que n no designe a 1, cuando m significa 0;
- 15 A representa al alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, =O, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo C_{1-4} , SCF_3 y $S(=O)_2OH$; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-8}), $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye al F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , NH(alquilo C_{1-8}), $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 y $S(=O)_2OH$; arilo o heteroarilo, no
- 20
- 25

5 sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más
sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que
comprende el 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, donde el bencilo, fenilo,
10 piridilo y tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o
múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí,
seleccionados del grupo que consiste 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),
15 N(alquilo C₁₋₈)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃ y S(=O)₂OH.

8. Carboxamidas sustituidas conforme a la Reivindicación 7, CARACTERIZADAS
porque

15 R^{8a} y R^{8b}, independientes entre sí, representan a H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN;
metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; ciclopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo
terciario; 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(metilo)(etilo);

20 m representa 1, 2 ó 3;
n representa 0;
A representa alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,
no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más
sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto
25 por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado,
no sustituido; fenyl, naftilo, piridilo, tienilo, no sustituidos o sustituidos una,
dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí,
seleccionados del grupo conformado por 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.

9. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 8,
5 CARACTERIZADAS porque

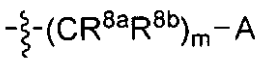
10 R⁷ seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃, y O-alquilo C₁₋₈; o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo en el que figuran el F, Cl, Br, I, OCF₃, SCF₃, CF₃, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈ y CN.
15

10. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 8,
CARACTERIZADAS porque

20 R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; C(=O)-metilo; O-metilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; OCF₃; O-C(=O)-metilo; NH-C(=O)-metilo; N(metilo)₂; morfolinilo; S-metilo; SCF₃; bencilo y fenilo, no sustituidos;

25 R⁵ se selecciona del grupo conformado por H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metilo; etilo; C(=O)-metilo; O-metilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; OCF₃; O-C(=O)-metilo; NH₂; NH-C(=O)-metilo; N(metilo)₂; morfolinilo; S-metilo; SCF₃; bencilo, no sustituido;

R⁶ representa la estructura parcial (T1-1)



(T1-1)

donde

5 R^{8a} y R^{8b} , independientes entre sí, representan a H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; OH; O-metilo; O-etilo; O-(CH₂)₂-O-CH₃; o O-(CH₂)₂-OH;

m representa 1, 2 ó 3;

10 A representa al metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; butilo secundario; butilo terciario; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo; adamantilo; biciclo[2.2.1]heptilo; biciclo[2.2.2]octilo; fenilo, piridilo, tienilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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;

R⁷ representa

20 alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por 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, donde los residuos de

25 alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no

- ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-8} , OH y OCF_3 , y donde el cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye el F, Cl, Br, I, cicloalquilo C_{1-8} , OH, =O, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-8} , y $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;
- 10 Cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo C_{3-8} o cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo C_{3-8} con enlace por puente sobre alquilo C_{1-6} o sobre heteroalquilo C_{2-6} , saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incluye a F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, =O, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo en que figuran el F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, SH, S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $S(=O)_2OH$;
- 20 y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, =O, $C(=O)-OH$, OCF_3 , NH_2 , $S(=O)_2OH$, SH, SCF_3 , alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , S-alquilo C_{1-8} , NH-alquilo C_{1-8} , $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} , donde los residuos de alquilo pueden
- 25

- 5 estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;
- 10 arilo o heteroarilo o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₆ o sobre heteroalquilo C₂₋₆, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₈, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₈),
- 15 N(alquilo C₁₋₈)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, S(=O)₂OH, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₈, C(=O)-OH, CF₃, NH₂,
- 20 NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃ y S(=O)₂OH;
- 25 y donde, dado el caso, la cadena de alquilos o heteroalquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por 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, donde los residuos de alquilo pueden estar saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos o

sustituídos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃, y donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo que incorpora al 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;

11. Carboxamidas sustituidas conforme a la Reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque

R¹, R², R³ y R⁴, independientes entre sí, significan H; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; OCF₃; NH₂; SH; SCF₃; alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos;

R⁵ representa H; F; Cl; Br; I; CF₃; OCF₃; NH₂; SH; SCF₃; alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos;

R⁶ representa al alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈, saturado, no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o no saturado, no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes independientes entre sí seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₈, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃; cicloalquilo C₃₋₁₀ con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, saturados o no saturados, no sustituidos; o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o sobre heteroalquilo C₂₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C₁₋₈, OCF₃, alquilo C₁₋₈, CF₃, SH, S-alquilo C₁₋₈, SCF₃, donde la cadena

de alquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida;

- 5 R^7 representa al alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} , saturado, no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo C_{1-8} ; cicloalquilo C_{3-10} , saturado o no saturado, no sustituido; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del
- 10 grupo conformado por F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , CF_3 , SCF_3 ; cicloalquilo C_{3-10} con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o sobre heteroalquilo C_{2-8} , saturado o no saturado, no sustituido, donde la cadena de alquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida; o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o sobre
- 15 heteroalquilo C_{2-8} , no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes independientes entre sí seleccionados del grupo que comprenden F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo C_{1-8} , OCF_3 , alquilo C_{1-8} , CF_3 , SCF_3 , donde la cadena de alquilos puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida.

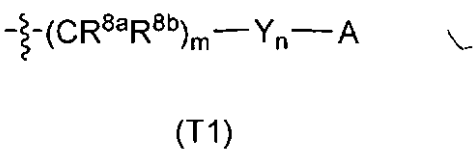
20

12. Carboxamidas sustituidas conforme a la Reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque

- 25 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por H, F, Cl, CF_3 y OCF_3 ;

R^5 representa metilo, OMe o $-CH_2O$ -metilo;

R^6 representa la siguiente estructura parcial (T1)



donde

R^{8a} y R^{8b} , independientes entre sí, representan a H,
5 m representa 1,
n representa 0 y
A representa al fenilo, piridilo o tienilo, sustituidos 0, 1, 2 ó 3 veces con un
sustituyente seleccionado del grupo conformado por 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 , $\text{NH(alquilo C}_{1-4})$, $\text{N(alquilo C}_{1-4})_2$, SH, S-alquilo C_{1-4} , SCF_3 y $\text{S(=O)}_2\text{OH}$.
10

R^7 representa al metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario o ciclopropilo.

13. Carboxamidas sustituidas conforme a las Reivindicaciones 1 a 12,
15 CHARACTERIZADAS porque son seleccionadas del grupo
- 1 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolin-carboxamida;
 - 2 Éster metílico del ácido 3-[[3-[Oxo-(2-tienilmetilamino)metil]-
quinolil]tio]propanoico;
 - 3 2-(3-Ciclohexilpropiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
 - 20 4 2-(3-fenilpropiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
 - 5 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-3-quinolincarboxamida;
 - 6 2-[3-(4-Fluorofenil)propiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
 - 7 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
 - 8 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienil-metil)-6-(trifluorometil)-3-
25 quinolincarboxamida;

- 9 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 10 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-5-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida
- 5 11 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida
- 12 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-6-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 13 N-(2-Tienilmetil)-2-[2-[3-(trifluorometil)-fenil]sulfoniletiltio]-3-quinolincarboxamida
- 14 2-(Etiltio)-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 10 15 2-(Pentiltio)-N-(2-tienilmetil)-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 16 2-[2-(4-Fluorofenil)sulfoniletiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 17 2-[2-(p-Tolilsulfonil)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 18 2-[2-(p-Toliltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 19 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(ciclohexilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 15 20 2-[3-(p-Tolil)propiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 21 2-[2-(Feniltio)etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida
- 22 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(2-ciclohexiletil)-3-quinolincarboxamida;
- 23 2-[2-(Fenilsulfonil)etiltio]-N-(3,3-dimetilbutil)-3-quinolincarboxamida;
- 24 2-[2-[(4-Fluorofenil)tio]etiltio]-N-(2-tienilmetil)-3-quinolincarboxamida;
- 20 25 N-(3,3-Dimetilbutil)-2-(etiltio)-4-metil-7-(trifluorometil)-3-quinolincarboxamida;
- 26 Éster metílico del ácido 3-(3-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-6-(trifluorometil)quinolin-2-iltio)propanoico;
- 27 Éster metílico del ácido 3-(3-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-7-(trifluorometil)quinolin-2-iltio)propanoico;
- 25 28 N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 29 N-(Cicloheptil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;

- 31 N-[(3,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 32 N-[(2,4-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 5 33 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(3,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-carboxamida;
- 34 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[(2,4,5-trifluoro-fenil)-metil]-quinolin-3-carboxamida;
- 35 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-4-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 10 carboxamida;
- 36 N-[(4-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 37 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-metil-butil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 38 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]-metil]-quinolin-3-
- 15 carboxamida;
- 39 2-Etilsulfanil-4-metil-N-fenetil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 40 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(3-fenil-propil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 41 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 42 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(piridin-3-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 20 carboxamida;
- 43 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(naftalen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 44 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 25 carboxamida;
- 45 2-Etilsulfanil-4-metil-N-([1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 47 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-2-(isopropilsulfanil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;

- 48 2-(Ciclopentilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 49 2-(Butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 5 50 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(pentilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 51 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-(1-metil-propilsulfanil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 10 52 2-(Ciclohexilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 53 N-(2-Ciclopentil-etil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 54 N-(3-Ciclopentil-propil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 15 55 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida;
- 56 N-[(3-terc-butil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 57 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(4-metil-pentil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 20 58 2-Bencilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 59 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 25 60 2-Etilsulfanil-N-[(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 61 N-[(3,4-Dimetil-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 62 2-Etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-N-[[4-(trifluorometilsulfanil)-fenil]-metil]-quinolin-3-carboxamida;

- 63 N-(Ciclohexil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 64 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tetrahidro-piran-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 5 65 2-Etilsulfanil-4-metil-N-propil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 66 N-Butil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 67 2-Etilsulfanil-N-(2-metoxi-etil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 68 2-Etilsulfanil-4-metil-N-pentil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 69 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 10 70 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(4-metil-tiofen-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 71 N-[(5-Cloro-tiofen-2-il)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 15 72 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(2-tiofen-2-il-etil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 73 N-(5-Biciclo[2.2.1]heptanil-metil)-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 74 N-Bencil-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 20 75 2-Etilsulfanil-N-[(2-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 76 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 77 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 25 78 N-[(2-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 79 N-[(3-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;

- 80 N-[(4-Clorofenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 81 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(o-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 82 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(m-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 5 83 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(p-tolil-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 84 2-Etilsulfanil-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 85 2-Etilsulfanil-N-[(3-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 10 86 2-Etilsulfanil-N-[(4-metoxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 87 N-[(3,5-Difluoro-fenil)-metil]-2-etilsulfanil-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 88 4-Metil-2-metilsulfanil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 15 89 2-(terc-butilsulfanil)-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 90 N-(2,2-Dimetil-propil)-2-etilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 91 2-Etilsulfanil-4-metil-N-(tiofen-2-il-metil)-quinolin-3-carboxamida;
- 20 92 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 93 2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 94 2-(Terc-butilsulfanil)-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 25 95 7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 96 7-Terc-butil-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 97 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;

- 98 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-7-metoksi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 99 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida;
- 100 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,6-dimetil-quinolin-3-carboxamida;
- 101 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-metoksi-4-metil-quinolin-3-
- 5 carboxamida;
- 102 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-6-metoksi-4-metil-quinolin-3-
- carboxamida;
- 103 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 10 104 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-6-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 105 2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-
- carboxamida;
- 106 2-Etilsulfanil-7-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-
- 15 carboxamida;
- 107 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida;
- 108 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4,7-dimetil-quinolin-3-carboxamida;
- 109 2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-
- carboxamida;
- 20 110 2-Etilsulfanil-N-(furan-2-il-metil)-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 111 2-Etilsulfanil-4-metil-N-[(5-metil-furan-2-il)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 113 2-Etilsulfanil-N-[(3-hidroksifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- 25 carboxamida;
- 114 N-[(3-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;
- 115 N-[(4-Fluorofenil)-metil]-4-metil-2-metilsulfanil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-
- carboxamida;

- 116 2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 117 2-Etilsulfanil-6-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 5 118 2-Etilsulfanil-6,7-difluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 119 2-Etilsulfanil-N-[(4-hidroxifenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometil)quinolin-3-carboxamida;
- 10 120 2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 121 2-Etilsulfanil-8-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 123 2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 15 124 2-Etilsulfanil-5-fluoro-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 125 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 20 126 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-5-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 127 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-5-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 128 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-6-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 25 129 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 133 7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;

- 134 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida;
- 135 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-morfolin-4-il-quinolin-3-carboxamida;
- 5 136 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 137 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-4-metil-8-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 138 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 10 139 2-Etilsulfanil-N-[(4-fluorofenil)-metil]-8-metoxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 140 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-8-hidroxi-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 15 141 7-Dimetilamino-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-quinolin-3-carboxamida;
- 142 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-metil-7-(trifluorometiloxi)-quinolin-3-carboxamida;
- 143 4-Etil-2-etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;
- 20 144 2-Etilsulfanil-N-[(3-fluorofenil)-metil]-4-isopropil-7-(trifluorometil)-quinolin-3-carboxamida;

o sus sales fisiológicamente compatibles.

25

14. Un medicamento, CARACTERIZADO porque contiene por lo menos una carboxamida sustituida conforme a una de las Reivindicaciones 1 a 13 o el compuesto N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxi-propiltio)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida, en forma de un estereoisómero individual o su mezcla, de

compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente compatibles, así como, dado el caso, aditivos o coadyuvantes adecuados y/o según corresponda otras sustancias activas.

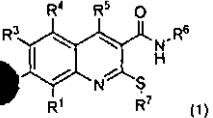
- 5 15. Uso de al menos una carboxamida sustituida conforme a una de las Reivindicaciones 1 a 13 o el compuesto N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropiltio)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida, CARACTERIZADO porque se emplea en forma de un estereoisómero individual o su mezcla, de un compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente compatibles, para la elaboración de un medicamento para
- 10 tratar el dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencias, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas, discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.
- 15 16. Una carboxamida conforme a una de las Reivindicaciones 1 a 13 o el compuesto N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropiltio)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida, CARACTERIZADO porque se elige en forma de un estereoisómero individual o su mezcla, de un compuesto libre y/o sus sales fisiológicamente compatibles, para el tratamiento del dolor, epilepsia, incontinencia urinaria, estados de ansiedad, dependencias, manías, trastornos bipolares, migraña, enfermedades cognitivas,
- 20 discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.

Resumen

La invención se refiere a las 2-mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas, al procedimiento para producirlas, a los medicamentos que contienen estos compuestos, 5 así como el uso de estos compuestos para la elaboración de medicamentos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) GRÜNENTHAL GmbH			
(72) Inventor(es) Sven KÜHNERT; Gregor BAHRENBURG; Achim KLESS y Wolfgang SCHRÖDER			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
EUROPEA	09003597.3	12/03/2009	EUROPA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 11/03/2010		N° publicación: WO/2010/102811	
No. de solicitud: PCT/EP2010/001509			
(54) Título: "2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3"			

129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO TEMATICO			
PATENTE DE INVENCION		PCT	X
MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(1) Clasificación Internacional :			
(71)Solicitante(s)		GRÜNENTHAL GmbH	
(72) Inventor(es)		Sven KÜHNERT; Gregor BAHRENBURG; Achim KLESS y Wolfgang SCHRÖDER	
(74) Agente:		HUMBERTO RUBIO CAMACHO	
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32) Fecha
EUROPEA		09003597.3	12/03/2009
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 11/03/2010		No. Publicación: WO/2010/102811	
No. de solicitud: PCT/EP2010/001509			
(54) Titulo: "2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas como moduladores de KCNQ2/3"			
(57) Resumen:			
2-Mercaptoquinolin-3-carboxamidas sustituidas de la fórmula general (1),			
			
CARACTERIZADA porque			
R0 representa al alquilo C1-10 o heteroalquilo C2-10, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C3-10 o heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C3-10 o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C1-8 o heteroalquilo C2-8, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple; o arilo o heteroarilo con enlace por puente sobre alquilo C1-8 o heteroalquilo C2-8, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en el cual la cadena de alquilo o heteroalquilo puede estar ramificada o no ramificada, saturada o no saturada, no sustituida, sustituida en forma simple o múltiple;			
Continua....			

R¹, R², R³, R⁴ significan, independientemente entre si, H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

R⁵ representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; o bien S(=O)₂N(R⁰)₂;

R⁶ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

R⁷ representa R⁰; con la reserva de que cuando R⁰ signifique heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, el enlace del heteroarilo o heterociclilo se realice sobre un átomo de carbono del heteroarilo o heterociclilo;

donde "alquilo sustituido", "heteroalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre si, por medio de F; Cl; Br; I; CN; CF₃; =O; =NH; =C(NH₂)₂; NO₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂;

donde "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre si, por medio de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(alquilo C₁₋₈)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-C(=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰;

a excepción del siguiente compuesto:

N-bencil-2-(3-cloro-2-hidroxipropil)-4-(2,4-diclorofenil)quinolin-3-carboxamida;

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



No. 11-107978- -00000-0000

Fecha: 2011-08-24 15:22:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐