

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-113005-00000-0000

Fecha: 2011-09-02 11:53:15

Tra. 11 PATENTEIYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 86

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** "2-mercapto-3-aminopiridina
sustituída 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.**, DE SEPTIEMBRE /2011

PETTORI

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 (71) **GRÜNENTHAL GmbH**
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 (72) **1) Sven KÜHNERT**
Dirección: **Krahnkopfstrasse 5,**
52355 Düren, Alemania
2) Beatrix MERLA
Bodelschwinghstrasse 36,
52078 Aachen, Alemania
3) Achim KLESS
Berensberger Winkel 14,
52072 Aachen, Alemania
4) Gregor BAHRENBURG
Auf Aderich 38,
52156 Monschau-Konzen, Alemania
5) Wolfgang SCHRÖDER
Auf der Hörn 92,
52074 Aachen, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/001508** Fecha **11 DE MARZO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/102810** Fecha **16 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

TÍTULO (54) **"2-mercapto-3-aminopiridina sustituida 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	09003604.7

Comprobante de pago No. **11-0084311** Fecha: **30 DE AGOSTO DE 2011**
11-0084310 **30 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: **09003604.7** (72) INVENTORES: **Sven KÜHNERT
Beatrix MERLA
Achim KLESS
Gregor BAHRENBERG
Wolfgang SCHRÖDER**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **12 DE MARZO DE 2009**
(33) PAÍS: **EUROPA** (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

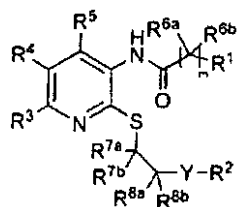
Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/001508** Fecha **11 DE MARZO DE 2010**
Publicación Internacional No. **WO 2010/102810** Fecha **16 DE SEPTIEMBRE DE 2010**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "2-mercapto-3-aminopiridina sustituida como moduladores de KCNQ2/3"

RESUMEN:

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



(1)

CARACTERIZADO porque

R¹, es alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, ya sea saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;
a condición de que cuando R¹ sea heterociclilo, el enlace del heterociclilo a una estructura general superior se realice sobre un átomo de carbono del heterociclilo;
R² es arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;
Y se selecciona del grupo compuesto por -(CR^{9a}R^{9b})-, S(=O)₂, S(=O), -S-, -O-, C(=O);
R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b}, cada uno independiente entre sí es H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₁₀, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo S-C₁₋₆, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₆, N(C(=O)-alquilo C₁₋₆)₂ o C(=O)-alquilo C₁₋₆, ya sea saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

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. **Anexo copia simple. Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
- X** Poderes, si fuere el caso. **Anexo copia simple. Copia auténtica reposa en el Expediente No. 02-113.541**
 - Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
 - Declaraciones
- X** Copia de la publicación PCT
- X** Copia informe búsqueda internacional.
 - Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X** Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye modificaciones)
 - Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
 - Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
 - De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
 - Arte final 12 x 12
 - 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0084311

Bogotá D.C., Agosto 30 de 2011 - 13:34:48

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	456037632	30/08/2011	13.001.000.00

*** Conceptos Pagados ***

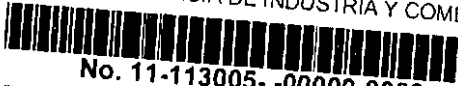
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-113005-00000-0000

Fecha: 2011-09-02 11:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 30 de 2011 - 13:34:57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0084310
		Bogotá D.C., Agosto 30 de 2011 - 13:34:48

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	456037632	30/08/2011	13.001.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00 135.000.00
			\$135.000.00
=====			

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-113005- -00000-0000
Fecha: 2011-09-02 11:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

5



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 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

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, enseñanzas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios
For patents, designs, trademarks, ensigns, commercial names. License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

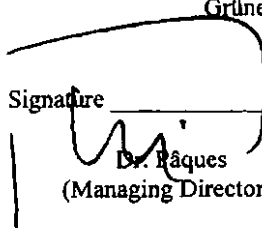
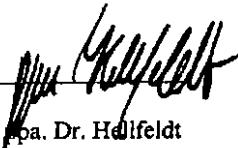
from

Zieglerstraße 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 Dr. Hölfeldt
(Managing Director) (Head of Patent Dptm.)

(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 2010/102810 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 213/75 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/001508

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09003604.7 12. März 2009 (12.03.2009) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHNERT, Sven [DE/DE]; Krahkopfstrasse 5, 52355 Düren (DE). MERLA, Beatrix [DE/DE]; Bodelschwinghstrasse 36, 52078 Aachen (DE). KLESS, Achim [DE/DE]; Berensberger Winkel 14, 52072 Aachen (DE). BAHRENBERG, Gregor [DE/DE]; Auf Aderich 38, 52156 Monschau-Konzen (DE). SCHRÖDER, Wolfgang [DE/DE]; Auf der Hörn 92, 52074 Aachen (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-MERCAPTO-3-AMINOPYRIDINES AS KCNQ2/3 MODULATORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-MERCAPTO-3-AMINOPYRIDINE ALS KCNQ2/3 MODULATOREN

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

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

WO 2010/102810 A1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/75 C07D409/12 A61K31/44 A61K31/4427 A61P25/08
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 2006/092143 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; TORNOEE CHRISTIAN WENZEL [DK]; KHANZHIN NIKOL) 8 September 2006 (2006-09-08) cited in the application the whole document	1-12
A	WO 2009/018466 A (VALEANT PHARMACEUTICALS INTERN [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US]) 5 February 2009 (2009-02-05) the whole document	1-12
A	WO 2004/058704 A (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT ANDREW [US]; THOMAS JAMES BARN) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document	1-12
	----- -/--	

☒ 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

23 April 2010

Date of mailing of the international search report

21/05/2010

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

Von Daacke, Axel

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1981, TRAVEN, N. I. ET AL: "Study of nitrogen- and sulfur-containing heterocycles. 39. Reactions of 2-mercapto-3-ureido- and 2-mercapto-3-aminopyridines with .beta.-halocarbonyl compounds. Synthesis of 6-oxo derivatives of pyrido[2,3-b][1,5]thiazepines". XP002577875 retrieved from STN Database accession no. 1981:550615 & KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (5), 634-9 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1981, -----	1

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006092143 A	08-09-2006	AU 2006220130 A1	08-09-2006
		CA 2599890 A1	08-09-2006
		EP 1861394 A1	05-12-2007
		JP 2008531609 T	14-08-2008
		US 2008318953 A1	25-12-2008
WO 2009018466 A	05-02-2009	AU 2008282118 A1	05-02-2009
		CA 2695196 A1	05-02-2009
		US 2009170885 A1	02-07-2009
WO 2004058704 A	15-07-2004	AU 2003303484 A1	22-07-2004
		AU 2009245837 A1	07-01-2010
		CA 2505195 A1	15-07-2004
		EP 1585522 A2	19-10-2005
		JP 2006512379 T	13-04-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D213/75 C07D409/12 A61K31/44 A61K31/4427 A61P25/08 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/092143 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; TORNOEE CHRISTIAN WENZEL [DK]; KHANZHIN NIKOL) 8. September 2006 (2006-09-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
A	WO 2009/018466 A (VALEANT PHARMACEUTICALS INTERN [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US]) 5. Februar 2009 (2009-02-05) das ganze Dokument	1-12
A	WO 2004/058704 A (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT ANDREW [US]; THOMAS JAMES BARN) 15. Juli 2004 (2004-07-15) das ganze Dokument ----- -/--	1-12
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. April 2010		21/05/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, Axel

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1981, TRAVERN, N. I. ET AL: "Study of nitrogen- and sulfur-containing heterocycles. 39. Reactions of 2-mercapto-3-ureido- and 2-mercapto-3-aminopyridines with .beta.-halocarbonyl compounds. Synthesis of 6-oxo derivatives of pyrido[2,3-b][1,5]thiazepines" XP002577875 gefunden im STN Database accession no. 1981:550615 & KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (5), 634-9 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1981, -----	1

2-mercapto-3-aminopiridina sustituida como moduladores de KCNQ2/3

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DE LA INVENCION

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

DESCRIPCIÓN DEL ARTE PREVIO

El tratamiento del dolor, especialmente del dolor neuropático, reviste gran
15 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
20 surgido en el último tiempo en el área de los analgésicos utilizados o de la investigación fundamental de la nocicepción.

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
25 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 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 prehospitarios (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost et al., Naunyn Schmiedebergs 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).

Con el apoyo de la técnica se conocen los derivados de piridina sustituidos (WO 2006/092143), los compuestos de heteroarilo sustituido (WO 01/010380),
5 como también los derivados de heteroarilo con contenido de nitrógeno, las cuales presentan una afinidad con el receptor de KCNQ.

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).

10 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.

15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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.

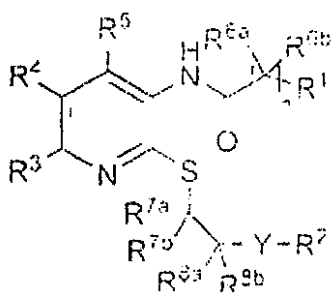
20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Inesperadamente, se descubrió que las 2-mercapto-3-aminopiridinas 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
25 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas de la fórmula general (1) que se indica a continuación, también presentan una afinidad sobresaliente con el canal de K^+ KCNQ2/3 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-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas actúan como moduladores, es decir, agonistas o antagonistas, del canal de K^+ KCNQ2/3.

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



(1)

donde,

10

m representa 0, 1, 2 ó 3;

R^1 , es alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo C_{3-10} , ya sea saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o

15 heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

a condición de que cuando R^1 sea heterociclilo, el enlace del heterociclilo a una estructura general superior se realice sobre un átomo de carbono del heterociclilo;

20

R^2 es arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

Y se selecciona del grupo compuesto por $-(CR^{9a}R^{9b})-$, $S(=O)_2$, $S(=O)$, $-S-$, $-O-$, $C(=O)$;

5 R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} , cada uno independiente entre si es H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; NH_2 ; alquilo C_{1-6} , alquilo O- C_{1-10} , O- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo S- C_{1-6} , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6}) $_2$, NH - $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $N(C(=O)$ -alquilo C_{1-6}) $_2$ o $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , ya sea saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

donde, R^7 y R^8 pueden formar un residuo de cicloalquilo C_{3-7} , los cuales pueden ser saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

en donde, el "alquilo sustituido" representa la sustitución de uno o más átomos de
15 hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO; $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)$ arilo; $C(=O)$ heteroarilo; CO_2H ; $C(=O)O$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)O$ -arilo; $C(=O)O$ -heteroarilo; $CONH_2$; $C(=O)NH$ -alquilo
20 C_{1-8} ; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; $C(=O)NH$ -arilo; $C(=O)N$ (arilo) $_2$; $C(=O)NH$ -heteroarilo; $C(=O)N$ (heteroarilo) $_2$; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(arilo); $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(heteroarilo); $C(=O)N$ (heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O- $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; O- $C(=O)$ arilo; O- $C(=O)$ heteroarilo; NH_2 ; NH -alquilo C_{1-8} ; N (alquilo C_{1-8}) $_2$;
25 NH - $C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; N (alquilo C_{1-8})- $C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; $N(C(=O)$ alquilo C_{1-8}) $_2$; NH - $C(=O)$ -arilo; NH - $C(=O)$ -heteroarilo; SH; S-alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$;

$S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2O$ -arilo; $S(=O)_2O$ -heteroarilo; $S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2NH$ -arilo; y $S(=O)_2NH$ -heteroarilo C_{1-8} ;

en donde, el "heterociclilo sustituido" y el "cicloalquilo sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; $=O$; CN; alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO; $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)$ arilo; $C(=O)$ heteroarilo; CO_2H ; $C(=O)O$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)O$ -arilo; $C(=O)O$ -heteroarilo; $CONH_2$; $C(=O)NH$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; $C(=O)NH$ -arilo; $C(=O)N$ (arilo) $_2$; $C(=O)NH$ -heteroarilo; $C(=O)N$ (heteroarilo) $_2$; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(arilo); $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(heteroarilo); $C(=O)N$ (heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O- $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; O- $C(=O)$ arilo; O- $C(=O)$ heteroarilo; NH_2 ; NH-alquilo C_{1-8} ; N (alquilo C_{1-8}) $_2$; NH- $C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; N (alquilo C_{1-8})- $C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; N ($C(=O)$ alquilo C_{1-8}) $_2$; NH- $C(=O)$ -arilo; NH- $C(=O)$ -heteroarilo; SH; S-alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2O$ -arilo; $S(=O)_2O$ -heteroarilo; $S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2NH$ -arilo; y $S(=O)_2NH$ -heteroarilo C_{1-8} ;

20

en donde, el "arilo sustituido" y el "heteroarilo sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de 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; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO; $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)$ arilo; $C(=O)$ heteroarilo; CO_2H ; $C(=O)O$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)O$ -arilo; $C(=O)O$ -heteroarilo; $CONH_2$; $C(=O)NH-CH_3$; $C(=O)NH-C_2H_5$; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; $C(=O)NH$ -arilo;

25

$C(=O)N(arilo)_2$; $C(=O)NH-heteroarilo$; $C(=O)N(heteroarilo)_2$; $C(=O)N(alquilo C_{1-8})(arilo)$; $C(=O)N(alquilo C_{1-8})(heteroarilo)$; $C(=O)N(heteroarilo)(arilo)$; OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH_2 ; NH-alquilo C_{1-8} ; $N(alquilo C_{1-8})_2$; NH-C(=O)alquilo C_{1-8} ; $N(alquilo C_{1-8})-C(=O)alquilo C_{1-8}$; $N(C(=O)alquilo C_{1-8})_2$; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2O$ -arilo; $S(=O)_2O$ -heteroarilo; $S(=O)_2-NH$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2-NH$ -arilo; y $S(=O)_2-NH$ -heteroarilo C_{1-8} ;

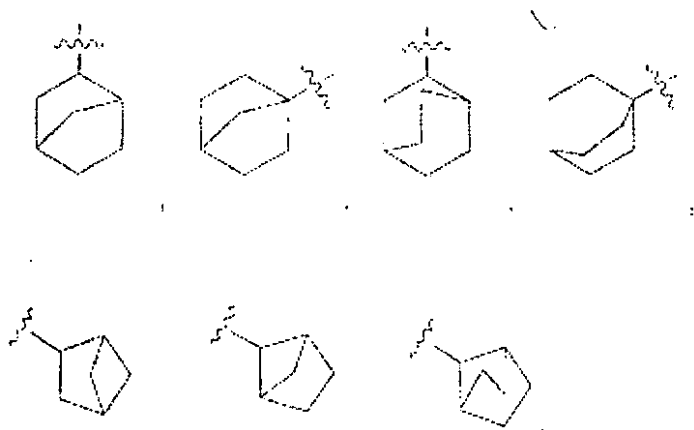
10

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

Las expresiones "alquilo", en especial, "alquilo C_{1-10} ", "alquilo C_{1-8} ", "alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-4} ", "alquilo C_{2-10} ", "alquilo C_{2-8} " y "alquilo C_{4-10} " comprenden, para 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 6 ó 1 a 4 ó 2 a 10 ó 2 a 8 ó 4 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10} , o bien, alcanilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} , o bien, alcanilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} , o alcanilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} o alcanilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10} o alcanilo C_{2-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} o alcanilo C_{4-10} , alquenilo C_{4-10} y alquinilo C_{4-10} . Por esta 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 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), propinilo ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo, octinilo, nonenilo, noninilo, decenilo y decinilo.

- 5 Para los efectos de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C_{3-10} " se refiere a los hidrocarburos cíclicos alifáticos con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, en especial, 3, 4, 5, 6 ó 7 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
- 10 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
- 15 sustituidos en forma simple o múltiple. Ejemplos de dichos sistemas de anillos son cromanil, tetrahidronaftil y decahidronaftil. Del mismo modo, los residuos de cicloalquilo pueden estar puenteados, como por ejemplo en el caso del adamantilo,



- 20 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.

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. Ejemplos de arilos condensados preferidos son el benzodioxolanilo y benzodioxanilo. De preferencia 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. Mucho mejor aún, un arilo es 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: benzofuranilo, benzoimidazolilo, benztienilo, 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, 5 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.

En relación con el "alquilo", y para efectos de la presente invención, el concepto 10 "sustituido en forma simple o múltiple" se refiere a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, la sustitución doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, seleccionados del grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo C₁₋₈; o heteroalquilo C₂₋₈; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente 15 sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo₂₋₈; CHO; C(=O)-alquilo C₁₋₈; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; CONH₂; C(=O)NH-alquilo C₁₋₈; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(arilo); C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; 20 OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C₁₋₈; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; S(=O)₂-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂arilo; 25 S(=O)₂heteroarilo; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂O-arilo; S(=O)₂O-heteroarilo; S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-NH-arilo; y S(=O)₂-NH-heteroarilo C₁₋₈; con lo cual, por residuos sustituidos en forma múltiple, se entenderán 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 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Dado el caso, un

5 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.

De preferencia, los sustituyentes de "alquilo-" se seleccionan del grupo de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CH_2CF_3 ; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-8} ; o heteroalquilo C_{2-8} ; fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace de puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO ; $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8} ; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-8} ; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo C_{1-8} ; $\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo

10 C_{1-8})-OH; O-(alquilo C_{1-8})-O-alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-fenilo; O-heteroarilo; O- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8} ; NH_2 ; NH-alquilo C_{1-8} ; N(alquilo C_{1-8}) $_2$; NH- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8} ; N(alquilo C_{1-8})- $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8} ; N($\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8}) $_2$; SH; S-alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S-bencilo; S-fenilo; S-heteroarilo; $\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo C_{1-8} ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ -alquilo C_{1-8} ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}$ -alquilo C_{1-8} .

En relación con el "heterociclilo sustituido" y el "cicloalquilo sustituido", y para efectos de la presente invención, el concepto "sustituido en forma simple o múltiple" se refiere a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, la sustitución doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí,

20 seleccionados del grupo de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CF_3 ; $=\text{O}$; CN; alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o

- heteroalquilo₂₋₈; CHO; C(=O)-alquilo C₁₋₈; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; CONH₂; C(=O)NH-alquilo C₁₋₈; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(arilo); C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo);
- 5 C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C₁₋₈; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo;
- 10 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-heteroarilo C₁₋₈; con lo cual, por residuos sustituidos en forma múltiple, se entenderán aquellos residuos que están sustituidos ya sea en átomos diferentes o átomos iguales en forma múltiple, es decir, sustituidos dos, tres
- 15 o cuatro veces, por ejemplo, dos veces en el mismo átomo de carbono, como en el caso de 1,1-difluorociclohexilo o en lugares diferentes como en el caso de 1,2difluorociclohexil. 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.

20

- De preferencia, los sustituyentes de "heterociclilo" y "cicloalquilo" se seleccionan del grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CH₂CF₃; CF₃; CN; alquilo C₁₋₈; heteroalquilo C₂₋₈; fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace de puente sobre alquilo C₁₋₈
- 25 o heteroalquilo C₂₋₈; CHO; C(=O)alquilo C₁₋₈; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; CONH₂; C(=O)NH-alquilo C₁₋₈; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; OH; =O; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-fenilo;

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

5

En relación con el "arilo" y el "heteroarilo", y para efectos de la presente invención, el concepto "sustituido en forma simple o múltiple" se refiere a la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, la sustitución doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillos, independientes entre sí, seleccionados

- 10 del grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CF₃; CN; alquilo C₁₋₈; o heteroalquilo C₂₋₈; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo₂₋₈; CHO; C(=O)-alquilo C₁₋₈; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; CONH₂; C(=O)NH-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅;
- 15 C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(arilo); C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-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;
- 20 NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; S(=O)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-heteroarilo C₁₋₈; de uno o diferentes átomos según
- 25 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 diferentes.

De preferencia, los sustituyentes de "arilo" y "heteroarilo" se seleccionan del grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CH₂CF₃; CF₃; CN; alquilo C₁₋₈; heteroalquilo C₂₋₈; fenilo; naftilo; piridilo; tienilo; furilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, furilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace de puente sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo C₂₋₈; CHO; C(=O)alquilo C₁₋₈; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; CONH₂; C(=O)NH-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-fenilo; O-heteroarilo; O-C(=O)alquilo C₁₋₈; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-fenilo; S-heteroarilo; S(=O)₂-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈; S(=O)₂-NH-alquilo C₁₋₈.

Conforme a la invención, los compuestos se definen mediante sustituyentes, por ejemplo, por medio de R¹, R² y R³ (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 (sustituyentes de la tercera generación). A modo ilustrativo, tenemos R¹ = arilo (sustituyente de la primera generación), entonces, el arilo, a su vez, puede ser sustituido, por ejemplo, con alquilo C₁₋₈ (sustituyente de la segunda generación). A partir de esto, se origina el grupo funcional arilo-alquilo C₁₋₈. Luego, el alquilo C₁₋₈, 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-alquilo C₁₋₈-alquilo-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.

- 5 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^1 a R^5 según corresponda, no obstante,
- 10 los sustituyentes respectivos no se pueden volver sustituir a su vez.

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

15 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 residuos de arilo o de heteroarilo como los sistemas de anillos aromáticos así formados pueden, dado el caso, estar condensados con

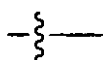
20 cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, ya sea saturado o no saturado, es decir, con un cicloalquilo C_{3-10} como el ciclopentilo o un heterociclilo como el morfolinilo, con lo que los residuos de cicloalquilo C_{3-10} o de heterociclilo condensados de esta manera pueden estar, a su vez, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, según corresponda.

25

En algunos casos, los compuestos de la presente invención se definen mediante los 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 C₃₋₁₀ o heterociclilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, según corresponda. Tanto estos residuos de cicloalquilo C₃₋₁₀ 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.

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.

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 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, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido

aspártico. Se recomienda especialmente utilizar el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

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.

10

En una modalidad preferida del compuesto de la invención m representa 0 ó 1, de preferencia es 1.

15

En otra modalidad preferida del compuesto de la invención el residuo R^1 representa

alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no susustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes independientes entre sí y seleccionado del grupo conformado por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; $C(=O)-OH$; SH; S-alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; $S(=O)_2-OH$; NH_2 , alquilo C_{1-8} ; O-alquilo C_{1-8} ; NH-alquilo C_{1-8} ; $N(alquilo\ C_{1-8})_2$; en donde el residuo de alquilo precedente, en cada caso, puede nuevamente estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, según el caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, O-alquilo C_{1-8} , OH, =O, OCF_3 ;

25

cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, en cada caso, saturado o no saturado, no susustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes

- independientes entre sí y seleccionado del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, COH, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂-OH; OH, =O, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₂₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, O-alquilo C₁₋₈; C(=O)alquilo C₁₋₈; C(=O)O-alquilo C₁₋₈, O-C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)NH-alquilo C₁₋₈,
5 C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; S-alquilo C₁₋₈, S(=O)₂O-alquilo C₁₋₈, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; en donde el residuo de alquilo y heteroalquilo anterior, en cada caso, puede nuevamente estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes,
10 según el caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O-alquilo C₁₋₄ y OH; y en donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo, respectivamente, son independientes entre sí y se seleccionan del grupo compuesto de F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, CF₃, OH y OCF₃;
15 arilo o heteroarilo, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes independientes entre sí y seleccionado del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, CHO, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂-OH; OH, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₂₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, O-alquilo C₁₋₈; C(=O)alquilo C₁₋₈; C(=O)O-alquilo C₁₋₈,
20 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, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterociclilo, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; en donde el residuo precedente de alquilo y heteroalquilo, respectivamente, puede estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o
25 sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, según el caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O-alquilo C₁₋₄ y OH; y en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ y el heterociclilo, respectivamente, pueden ser

saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí y se seleccionan del grupo compuesto de O-alquilo C₁₋₄, =O y OH; y en donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo, respectivamente, pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, según sea el caso, independientes entre sí y seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, CF₃, OH y OCF₃;

En otra modalidad preferida el residuo R¹ representa arilo o heteroarilo, respectivamente, no susustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes independientes entre sí y seleccionado del grupo conformado por F, Cl, Br, I, NO₂, CH₂CF₃, CF₃, CN, CHO, CO₂H, SH, SCF₃, S(=O)₂-OH; OH, OCF₃, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₂₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, O-alquilo C₁₋₈; C(=O)alquilo C₁₋₈; C(=O)O-alquilo C₁₋₈, O-C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)NH-alquilo C₁₋₈, C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(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, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterociclilo, bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo; en donde el residuo precedente de alquilo y heteroalquilo, respectivamente, puede estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, según el caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O-alquilo C₁₋₄ y OH; y en donde el cicloalquilo C₃₋₁₀ y el heterociclilo, respectivamente, pueden ser saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí y se seleccionan del grupo compuesto de O-alquilo C₁₋₄, =O y OH; y en donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo y furilo, respectivamente, pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, según sea el caso, independientes entre sí

y seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, CF₃, OH y OCF₃;

De preferencia, el residuo R¹ es fenilo, naftilo, bifenilo, benzofuranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí y seleccionados a partir del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, CH₂CF₃, C(=O)-OH, SH, SCF₃, S(=O)₂OH, OCF₃, OH, NH₂, C(=O)-NH₂, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, NH-alquilo C₁₋₈, N(alquilo C₁₋₈)₂, en donde el alquilo, respectivamente, puede estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, según el caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo conformado por O-metilo y OH; C(=O)alquilo C₁₋₈, C(=O)O-alquilo C₁₋₈, O-C(=O)-alquilo C₁₋₈, C(=O)NH-alquilo C₁₋₈, C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₈, N(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, en donde el alquilo, respectivamente, puede estar saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, piperacinilo o morfolinilo, respectivamente no sustituido, bencilo, fenilo o piridilo, en donde el bencilo, fenilo o piridilo, respectivamente, son no sustituidos o sustituidos en forma simple, doble o triple o múltiple con uno, dos o tres sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí y seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₈, OH y OCF₃.

25

Mejor aún R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes,

respectivamente, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert-butilo, CH₂CF₃, C(=O)-metilo, C(=O)-etilo, C(=O)-OH, C(=O)-O-metilo, C(=O)-O-etilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(metilo)₂, C(=O)-N(etilo)₂, C(=O)-NH-

- 5 metilo,
C(=O)-NH-etilo, C(=O)-N(metilo(etilo)), OH, O-metilo, O-etilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, O-(CH₂)₂-OH, OCF₃, O-C(=O)-metilo, O-C(=O)-etilo, NR^aR^b, en donde R^a y R^b, respectivamente, independientes entre sí, se seleccionan del grupo conformado por H, metilo, etilo, (CH₂)₂-O-CH₃ y (CH₂)₂-OH o R^a y R^b, en conjunto con el átomo de
- 10 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; bencilo, fenilo, piridilo, en donde el bencilo, fenilo, piridilo, en cada caso, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo formado por F, Cl,
- 15 Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃;

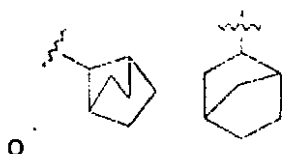
Mucho mejor aún, R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, respectivamente no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, respectivamente, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, C(=O)-metilo, OH, O-metilo, O-(CH₂)₂-O-

20 CH₃, OCF₃O-C(=O)-metilo, NH₂, NH-C(=O)-metilo, N(metilo)₂, morfolino, S-metilo, SCF₃, bencilo y fenilo, cada uno no sustituido.

- El otra modalidad preferida, m representa al número 1, en donde R¹ tiene el significado de acuerdo con una de las modalidades anteriormente indicadas, de
- 25 preferencia, sin embargo, tienilo-, fenilo, un residuo de alquilo C₃₋₈, el cual puede estar saturado o no saturado, no substituido o sustituido en forma simple o múltiple, o bien, es un residuo de cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico, el cual puede estar

saturado o no saturado (pero no aromático), no substituido o substituido en forma simple o múltiple.

De preferencia, este residuo de cicloalquilo es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 5 ciclooctilo, adamantilo, dihidropirano, tetrahidrofuranilo



En otra modalidad de preferencia, m representa el número 2, en donde R^1 tiene el significado conforme a una de las modalidades anteriormente indicadas, de preferencia, sin embargo, es fenilo, cicloalquilo o alquilo.

En otra modalidad de preferencia, m representa la número 0, en donde R^1 es arilo o heteroarilo.

15

En otra modalidad preferida, el residuo R^2 representa arilo o heteroarilo, respectivamente, no substituido o substituido en forma simple o múltiple con uno o más substituyentes, en cada caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} ; $\text{C}(=\text{O})$ alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; alquilo C_{1-8} , $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, CF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, SH; S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo; en donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, respectivamente, pueden ser no substituidos o substituidos en forma simple o múltiple con uno o varios substituyentes, independientes entre sí y seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; alquilo C_{1-8} , $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$, CF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-8})_2$, SH; S-alquilo C_{1-8} , SCF_3 , $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$;

En otra modalidad preferida, los residuos R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} , respectivamente, independientes entre sí representan H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , NH_2 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , NH-alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, dado el caso, 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 C_{1-4} , OH y OCF_3 ; cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo, respectivamente, 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 C_{1-4} , OH, $=\text{O}$, O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

De preferencia, R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} , respectivamente, independientes entre sí representan H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CN, OH, OCF_3 , NH_2 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , O-alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-OH}$, O-alquilo $\text{C}_{1-4}\text{-O-CH}_3$, NH-alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, dado el caso, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos; 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 formado por F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} ;

20

De especial preferencia, R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} , respectivamente, independientes entre sí representan H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CF_3 , CN, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert-butilo, CH_2CF_3 , OH, O-metilo, O-etilo, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, OCF_3 , NH_2 ; NH-metilo; $\text{N}(\text{metilo})_2$; NH-etilo; $\text{N}(\text{etilo})_2$; o $\text{N}(\text{metilo})(\text{etilo})$;

25

Mejor aún, R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} y R^{8b} , R^{9a} y R^{9b} , respectivamente, independientes entre sí representan H o metilo.

Para el caso en que R^{7a} con R^{8a} formen un residuo de cicloalquilo, entonces, este es de preferencia de 3 a 6, mejor aún de 6 elementos y puede estar saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple.

El otra modalidad preferida, Y representa $-(CR^{9a}R^{9b})-$ en donde R^{9a} y R^{9b} independientes entre sí, representan hidrógeno o halógeno; mejor aún, $R^{9a} = R^{9b} =$ hidrógeno o halógeno; mucho mejor aún, $R^{9a} = R^{9b} =$ flúor o hidrógeno.

En otra modalidad preferida R^3 , R^4 y R^5 , cada uno independiente entre sí es H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; NH_2 ; alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-C(=O)-alquilo C_{1-6} , S-alquilo C_{1-6} , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂, $NH-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $N(C(=O)$ -alquilo C_{1-6})₂ o $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , ya sea 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 a partir del grupo formado por F, Cl, Br, I, OH y O-alquilo C_{3-7} , 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 a partir del grupo formado por NR^aR^b , en donde R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un heterociclilo, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con alquilo C_{1-4} ;

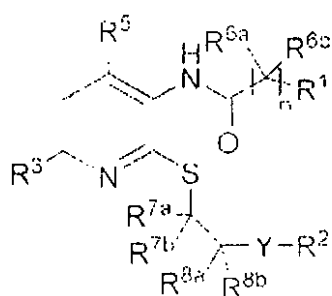
De preferencia, los residuos R^3 , R^4 y R^5 , independientes entre sí, representan H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; metilo; etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, sec.-butilo, O-tert-butilo, O-(CH_2)₂-O-metilo; O-(CH_2)₂-OH; O-(C=O)-metilo; O-

(C=O)-etilo; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; NR^aR^b , en donde R^a y R^b , independientes entre sí, se seleccionan a partir del grupo formado por H, metilo, etilo $(\text{CH}_2)_2\text{-O-metilo}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, (C=O)-metilo, (C=O)-etilo; o bien, R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacnilo o morfolinilo.

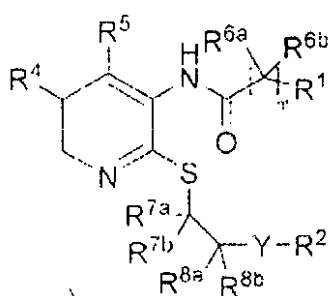
Mejor aún, los residuos de R^3 , R^4 y R^5 , independientes entre sí, representan H; F; Cl; Br; I; metilo; etilo; n-propilo; iso-propilo; ciclopropilo; CN; CF_3 ; O-metilo; OCF_3 ; S-metilo; SCF_3 .

Mucho mejor aún, los residuos de R^3 , R^4 y R^5 , independientes entre sí, representan H; F; Cl; metilo; etilo; CF_3 ; en especial, H.

Otras modalidades preferidas de los compuestos de la invención de la fórmula general (1) constituyen una fórmula general (2a) o (2b):



(2a)



(2b)

En especial, se prefieren los compuestos del grupo

- 1 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida;
- 2 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

- 3 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 4 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 5 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,4-difluor-benzamida;
- 5 6 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3-ciclohexil-propionamida;
- 7 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 8 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-(3,5-dimetil-fenil)-propionamida;
- 9 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 10 10 2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 11 2-(32-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 15 12 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 13 2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 14 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 20 18 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tiofen-2-carboxílico;
- 19 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-ciclohexanocarboxílico;
- 25 20 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 21 N-[2-(2-Fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;

- 22** 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 23** 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]-propilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 24** 2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 5 **25** 4-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-butiramida;
- 26** 3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 27** 3-fenil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 10 **28** 3-ciclopentil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 29** 2-ciclohexil-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 15 **31** (E)-3-(4fluorofenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acrilamida;
- 33** N-[2-(3-fenil-propilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 35** Amida de ácido 6-clor-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-piridin-carboxílico;
- 20 **36** 2-piridin-4-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 37** 2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 38** Amida de ácido N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;
- 25 **39** 2-tetrahidro-piran-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

- 40 2-tetrahidro-piran-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 41 3-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 5 44 2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-actamida;
- 45 N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acteamida;
- 46 2-piridin-3-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 47 3-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 10 48 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 49 2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 15 50 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 51 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 52 2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 20 53 2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 55 2-(2-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 25 56 N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;

- 57 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 58 3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 5 59 2-(2-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 60 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 61 N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;
- 10 62 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 63 N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;
- 64 3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 65 3,4-difluor-N-[2-[3-(4-fluor-fenoxi)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 15 66 N-[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;
- 67 2-cicloheptil-N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 68 2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 20 o sus sales fisiológicamente compatibles.

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

25

Otro objeto de la invención es un medicamento que contenga por lo menos una 2-mercapto-3-aminopiridina sustituida conforme a la invención de la fórmula general

(1), donde los residuos R¹-R⁵ tienen el significado que se les dio anteriormente, así como, dado el caso, una o más coadyuvantes compatibles desde el punto de vista farmacéutico.

5 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 inyectables, gotas o jarabes, como
10 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, bucal,
15 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
20 compuestos de liberación controlada, en forma diluida o en un apósito, dado el caso incluyen sustancias 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
25 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.

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

- 5 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 parte, se transmiten a través de los canales KCNQ2/3.

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

15

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-mercapto-3-aminopiridina sustituida que es la materia de la invención, así como, según corresponda, uno o
25 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-mercapto-3-aminopiridina 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.

10 De manera destacada, se prefiere el uso de por lo menos una 2-mercapto-3-aminopiridina 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.

15 Asimismo, se prefiere de manera destacada utilizar por lo menos una 2-mercapto-3-aminopiridina 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.

20 Otro objetivo de la invención es al menos una 2-mercapto-3-aminopiridina 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.

25 Otro objetivo de la invención es por lo menos una 2-mercapto-3-aminopiridina 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.

5

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

10

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

15 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).

20 Por ejemplo, la efectividad 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-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas conforme a la presente
25 invención presentan un valor EC_{50} máximo de 10 μM o de 6 μM , se prefiere 5 μM o 4 μM , se prefiere más aún 3 μM o 2 μM , sería perfecto un valor máximo de 1 μM o de 0,7 μM y especialmente un valor máximo de 0,6 μM o de 0,4 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 manera fluorimétrica y sería mucho más recomendable efectuarla tal como se describe en la sección "Experimentos farmacológicos".

5

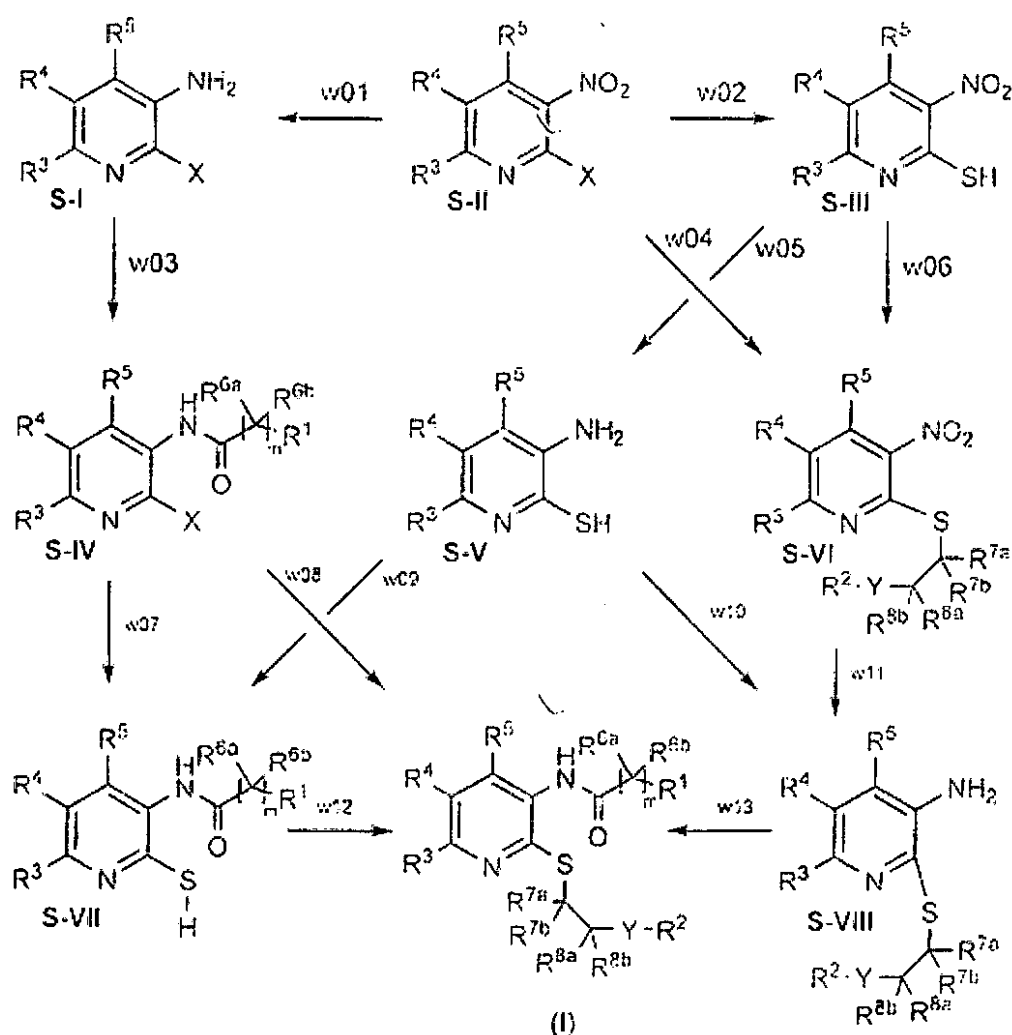
Otro objetivo de la invención son los procedimientos para elaborar las 2-mercapto-3-aminopiridinas sustituidas conforme a la presente invención.

10

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 la reacción

Esquema 1:



5

En los pasos w01, w05 y w11, los grupos de nitro de los compuestos de las etapas S-II y S-IV pueden transformarse a través de los métodos familiares de reducción, dado el caso, en la presencia de metales en una solución ácida o a través de la hidrogenación, en la amina correspondiente de las etapas S-I, S-V y S-VIII.

En el paso w02 y w07 la etapa S-II y S-IV de 2-halógeno-piridina, en donde, X es halógeno, de preferencia, F o cloro, 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-III** o **S-VII**, dado el caso en presencia de un ácido o una base.

En los pasos **w03**, **w09** y **w13**, la amina de las etapas **S-I**, **S-V** y **S-VIII** se puede transformar en la amida correspondiente de las etapas **S-IV**, **S-VII** y **I**. A modo de ejemplo, lo anterior se puede obtener por medio de la reacción de un ácido cloruro $R^1-C(=O)-Cl$ a través de los métodos conocidos por los expertos, dado el caso, en la presencia de una base o de una reacción con un ácido $R^1-C(=O)-OH$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento, a modo de ejemplo, HATU o CDI, dado el caso, bajo la adición de una base.

En los pasos **w043** y **w08**, puede formar el tioéter de **I** y **S-VI** a partir de 2-halogen-piridinas de **S-II** y **S-IV**, en donde X representa el halógeno, de preferencia, flúor o cloro, por medio de los métodos conocidos por los expertos, por ejemplo, a través de la alquilización con el tiol R^2-SH correspondiente en una ipso-sustitución, dado el caso, en la presencia de una base.

En los pasos **w06**, **w10** y **w12** pueden transformar el tiolo de **S-III**, **S-V** y **S-VII** en el tioéter de **S-VI**, **S-VIII** y **I** por medio de los métodos conocidos por los expertos, por ejemplo, a través de la alquilhalogenida R^2-hal , en especial, en la presencia de una base.

Los métodos conocidos por los expertos para realizar los pasos de reacción **w01** a **w13** 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.

5

Descripción de las síntesis

Abreviaturas

10	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	d	días
	BOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
	salmuera	solución saturada de cloruro de sodio
15	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamino
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilamino-piridina
20	EDC	N-(3-simetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	EE	etiloacetato
	éter	dietiléter
	EtOH	etanol
	sat.	saturado
25	h	hora(s)
	HATU	hezafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

	HBTU	hezafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	Sol.	solución
	LG	grupo de partida
5	m/z	relación masa a peso
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	MS	espectrometría de masa
10	N/A	no disponible
	NEt ₃	triethylamino
	RG	Retigabina
	TA	temperatura ambiente: 23 ± 7 °C
	SC	cromatografía por columna en gel de sílice
15	THF	tetrahidrofurano
	vv	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.

25

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 $^1\text{H-NMR}$. 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Síntesis de los productos intermedios

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

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

Una solución de 1,56 g (10,0 mmol) de 3-nitro-2-mercapto-piridina en acetona (50 ml) se mezcló a temperatura ambiente con 4,15 g (30,0 mmol) de caliumcarbonato y 2,59 g (9,5 mmol) de (1-(3-cloretilsulfonil)-3-(trifluorometil)benzol y, a continuación, se calentó por 16 horas a 60°C . Luego, se concentró en vacío y el residuo se dejó reposar en agua y EE. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se lavó varias veces en hexano, con lo cual se obtuvieron 2,35 g (6,0 mmol, 63%) de 3-nitro-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridina.

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

Una solución de 1,96 g ((5,0 mmol) de 3-nitro-3-nitro-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etil-sulfanil]-piridina en etanol (45 ml) se mezcló con 1,31 g (20 mmol) de zinc y se dejó enfriar a 0°C . A esta temperatura se calentó por 30 minutos a 90°C . Luego, se concentró en vacío y el residuo se dejó reposar en agua y se neutralizó con NaHCO_3 . Posteriormente, se extrajo con EE y la fase orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. A través de SC (Hexano / EE 4:1) del residuo se obtuvieron 1,38 g (3,8 mmol, 76%) [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-etilsulfanyl]-piridina-3-il]-amina.

5 Síntesis del producto intermedio VPF-002: 2-[2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-piridin-3-il]-amina

a) Síntesis de 2-[2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-3-nitro-piridin

Una solución de 3,0 g (14,8 mmol) de 2-(fenilsulfonyl)etanol en DMF (35 ml) se mezcló con 1,8 g (16,0 mmol) de calium-tert-butilato y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 2,5 g (15,8 mmol) de 2-clor-3-nitro-piridina y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se diluyó con una mezcla de salmuera /EE (1:1 vv) y se agitó por otros 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las fases orgánicas se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. Por medio de SC (hexano / EE 6:1) del residuo se obtuvieron 2,2 g (6,6 mmol, 46%) de 2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-3-nitro-piridina.

b) Síntesis de 2-[2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-piridin-3-il]-amina

Una solución de 2,2 g (6,8 mmol) de 2-[2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-3-nitro-piridina en MeOH (34 ml) se mezcló con 5,5 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y 1,1 g (19,7 mmol) de un baño helado y, luego, se calentó por 45 minutos a 60°C. A continuación, se diluyó con MeOH, se filtró a través de microsilice y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se dejó reposar en agua y se extrajo con EE. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Por medio de SC (hexano / EE 3:1) del residuo se obtuvieron 1,5 g (5,1 mmol, 75%) de 2-[2-(benzolsulfonyl)-etilsulfanyl]-piridin-3-il]-amina.

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

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

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

10

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

A partir de 1,46 g (5,0 mmol) de 3-nitro-2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridina se obtuvieron 878 mg (3,4 mmol, 67%) de [2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina de acuerdo con el procedimiento descrito para la etapa anterior VPF-001,

15 Paso b).

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 experto resulta evidente qué en cada caso se usaron materiales de partida y reactivos.

20

Tabla 1:

Producto intermedio	Denominación química	Elaboración de producto intermedio análogo	Rendimiento [%]
VPF-007	[2-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	38 (2 etapas)
VPF-008	[2-(3-feni-propilsulfanil)-piridin-3-il]-amina	VPF-006	34 (2 etapas)
VPF-009	[2-[3-[3-(trifluorometil)-fenil]propilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	46 (2 etapas)
VPF-010	[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-amina	VPF-006	47 (2 etapas)
VPF-011	[2-[2-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	44 (2 etapas)
VPF-012	[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	44 (2 etapas)
VPF-013	[2-[2-[(4-fluorofenil)-sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	20 (2 etapas)
VPF-014	[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	56 (2 etapas)
VPF-015	[2-[3-(4-fluorfenil)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-006	48 (2 etapas)
VPF-016	[2-[2-](4-fluorfenil)-sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina	VPF-001	53 (2 etapas)

Síntesis de los ejemplos de compuestos

Síntesis del ejemplo del compuesto 1: N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida

5 Una solución de 294 g (1,0 mmol) de [2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amida (VPF-002) en dioxano (10 ml) se mezcló con 336 mg (4,0 mmol) de NaHCO_3 y se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 321 mg (2,0 mmol) de 2-ciclohexilacetilcloruro a 5°C y se dejó reposar otras 16 horas a temperatura ambiente. Luego, se diluyó con EE y se filtró a través de

10 microsilíce. El filtrado se lavó con solución acuosa y ges. de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. A través de SC (Hexano / EE 6:1) con el residuo, se obtuvieron 368 mg (0,9 mmol, 88%) de N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etil-sulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida. MS: m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

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

Una solución de 582 mg (3,5 mmol) de ácido 2-(2-metoxifenil)acético en DCM (10 ml) se mezcló con 1,7 g (4,0 mmol) de HATU y 1,36 ml (8,0 mmol) de DIPEA, se

20 enfrió a 0°C. Luego de 15 minutos de agitación, se añadió una solución de 725 mg (2,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amida (VPF-001) en DCM (6 ml) a 0°C. Posteriormente, se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa, ges. de NH_4Cl , una solución acuosa, ges. de NaHCO_3 y salmuera una tras

25 otra. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. Por medio de SC (hexano / EE 7:3) con el residuo, se obtuvieron 827 mg (1,6 mmol,

81%) de 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl]-etilsulfanil]-acetamida.

MS: m/z 511,1 [M+H]⁺.

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

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

15

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

Una solución de 192 mg (1,5 mmol) de ácido 2-ciclopentilacético en DCM (10 ml) se mezcló con 254 µl (3,0 mmol) de oxalilcloruro y se agitó durante 3 horas. Luego, se 20 concentró en vacío y el residuo se dejó reposar con dioxano (6 ml). Esta solución se agregó a una solución de 362 mg (1,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonyl]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amida (VPF-001) en dioxano (5 ml). A continuación, la solución de la reacción se mezcló con 420 mg (5,0 mmol) de NaHCO₃ y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, se concentró en vacío y el 25 residuo se dejó reposar en agua. Luego se extrajo con EE y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa, ges. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Por medio de SC (hexano / EE 3:1) con el residuo, se

obtuvieron 213 mg (0,5 mmol, 54%) de 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida. MS: m/z 473,1 [M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo del compuesto 21: N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-

5 3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida

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

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

Una solución de 510 mg (3,0 mmol) de ácido 4-fluor-2-metoxibenzoico en tionilcloruro (3 ml) se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se concentró en vacío y el residuo se dejó reposar con dioxano (15 ml). A continuación, se mezcló con una solución de 1,098 g (3,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001) en dioxano (15 ml) y con 1,06 g (10,0 mmol) de Na₂CO₃ y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentró en vacío y el residuo se dejó reposar en agua y con EE. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa, ges. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Por medio de cristalización (DCM / hexano) del residuo se obtuvieron 895 mg (1,7 mmol, 58%) de

4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida. MS: m/z 514,1 [M+H]⁺.

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

Una solución de 515 mg (1,0 mmol) de 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida (compuesto del ejemplo 50)

En DCM (5 ml) se enfrió a -78°C. A esta temperatura se añadieron 5 ml (1M en DCM, 5,0 mmol) de BBr₃ y se agitó durante 1 hora a -78°C. A continuación, la solución de la reacción se vertió a una mezcla de hielo y agua y se ajustó a un pH 8 con NaHCO₃. Luego, se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Como residuo se obtuvieron 290 mg (0,6 mmol, 58%) de 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida. MS: m/z 501,1

[M+H]⁺.

Síntesis del ejemplo del compuesto 55: 2-(3-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

Una solución de 550 mg (35,2 mmol) de ácido 2-(3-oxociclohexil)acético en DCM (7 ml) se mezcló con 560 µl (4,23 mmol) de 1-cloro-N, N,2-trimetilprop-1-en-1-amina a 0°C. Luego de 15 minutos de agitación a 0°C, se mezcló con 1,5 g (4,23 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amina (VPF-001). A continuación, la solución de la reacción se agitó por otras 16 horas a 0°C. Posteriormente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. Luego de SC (hexano / EE 6:4) del

residuo, se obtuvieron 220 mg (0,44 mmol, 13%) de 2-(3-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida. MS: m/z 501,1 [M+H]⁺.

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

Una solución de 362 mg (1,0 mmol) de [2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-amida (VPF-001) se mezcló en xilol (4 ml) con 302 mg (2,0 mmol) de metilo 2-(piridin-2-il)acetato y, a continuación, se calentó por 7 horas a 150°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. Luego de SC (hexano / EE 6:4) con el residuo, se obtuvieron 154 mg (0,32 mmol, 32%) de 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida. MS: m/z 482,1 [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 materiales de partida y reactivos se utilizaron en cada caso.

Tabla 2:

Ejemplo	Denominación química	Elaboración de ejemplo análogo	Rendimiento [%]	MS m/z [M+H] ⁺
2	2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;	1	89	487,1
3	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	1	57	487
4	N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida	1	92	399,1

5	N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,4-difluor-benzamida	1	53	435,1
6	N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3-ciclohexil-propionamida	1	50	433,2
7	N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	1	56	419
8	N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-(3,5-dimetil-fenil)-propionamida	1	42	455,1
10	2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	9	83	511,1
11	2-(3,2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	9	71	511,1
13	2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	12	56	497,7
18	Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tiofen-2-carboxílico	14	58	473
19	Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	14	60	473,1
20	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	21	72	455
22	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	21	63	439,1
23	2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]-propilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	21	72	437,1
24	2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	73	531,1
25	4-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-butiramida	14	72	509,1
26	3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida	14	57	501,1
27	3-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida	14	53	495,1
28	3-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;	14	75	487,1
29	2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	21	44	455,1
31	(E)-3-(4fluorofenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acrilamida	14	63	511,1

33	N-[2-(3-fenil-propilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	21	62	369,1
35	Amida de ácido 6-clor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-piridin-carboxílico	14	77	502
36	2-piridin-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	44	482,1
37	2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	12	58	497,1
38	Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-3-carboxílico	14	65	475,1
39	2-tetrahidro-piran-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	58	489,1
40	2-tetrahidro-piran-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	61	489,1
41	3-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida	14	77	501,1
44	2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-acetamida	21	27	387,1
45	N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	21	66	371,1
46	2-piridin-3-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	55	482,1
47	3-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida	14	52	483,1
48	Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-2-carboxílico	14	45	475,1
49	2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	64	501,1
52	2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	58	535,1
53	2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida	14	31	483,1
56	N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida	1	49	501,1
57	3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida	14	52	549,1
58	3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida	14	47	515,2

59	2-(2-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	54	537,1
61	N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida	1	74	379,1
62	2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	55	499,1
63	N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida	1	35	363,1
64	3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida	1	55	405,1
65	3,4-difluor-N-[2-[3-(4-fluor-fenoxi)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida	1	60	403,1
66	N-[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida	1	48	361,2
67	2-cicloheptil-N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	14	18	451,1
68	2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida	55	11	523,1

Experimentos farmacológicos

5 **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, 10 #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 15 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 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 deflección de la 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

5 agregan 15 μ l 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 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

10 que la fluorescencia alcance su punto máximo.

Para calcularlo, se compara la intensidad de la fluorescencia F_2 con la intensidad de la 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,

15 F_2 y F_1 se calculan de la siguiente manera:

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

20 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

25 describió anteriormente y se prescinde del valor F_{2K} de intensidad de la fluorescencia. Luego se calculan F_{2K} y F_{1K} como sigue:

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

Una sustancia presenta una actividad agonista en el canal de potasio, donde $\frac{\Delta F}{F}$ es mayor que $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$:

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

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™).

Prueba de formalina en las ratas

La prueba de formalina (Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977, Pain [Dolor], 4, 161-174) describe un modelo tanto para el dolor agudo como para el dolor crónico. A través de una única inyección de formalina en el costado dorsal de una pata trasera se indujo una reacción nociceptiva bifásica en animales de experimentación de movimiento libre, la cual se registró a través de la observación de tres diseños de comportamiento bien diferenciados entre sí. La reacción es bifásica: Fase 1 = reacción inmediata (duración de hasta 10 minutos; movimiento de patas, lamido), fase 2 = reacción tardía (tras una fase de calma; del mismo modo, movimiento de patas, lamido; duración de hasta 60 minutos). La fase 1 reflejó una estimulación directa de los nocisensores periféricos con alta entrada nociceptiva espinal (fase de dolor agudo); la fase 2 reflejó una hipersensibilidad espinal y periférica (fase de

dolor crónico). En los análisis presentados en esta etapa, se interpretaron los componentes de dolor crónico (fase 2).

Se aplicó formalina con el volumen de 20 µl y una concentración de 1% en forma subcutánea en el lado dorsal de las patas derechas traseras de cada animal. Los cambios de conducta específicos, tales como incremento, vibración o lamido de las patas (puntaje 3, Dubuisson & Denno, 1977) se observaron y registraron en dimensión temporal de observación de entre 21 a 24 minutos luego de la inyección de formalina. La conducta de los animales luego de la porción de la sustancia (n = 10 por dosis de sustancia) se comparó con un grupo de control donde se aplicó un vehículo (n = 10).

Tomando como base la cuantificación del comportamiento del dolor, el efecto de la sustancia se determinó en porcentaje en la prueba de formalina como el cambio frente al control. Los cálculos de ED₅₀ (ED₅₀ = dosis efectiva mediana) se realizaron por medio de los análisis de regresión luego del método de Litchfield and Wilcoxon (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113). El término de la aplicación del compuesto antes de la inyección de formalina fue a través de aplicación intravenosa de 5 minutos y de 30 minutos en la aplicación oral.

Datos farmacológicos

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

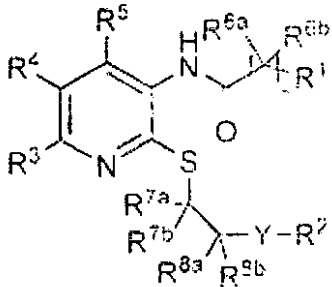
Tabla 3

Ejemplo Nº	Fluorimetría % Eficacia (I/EC 50, Retigabina = 100%)	Fluorimetría EC50 [nM]	Fluorimetría IC50 [nM]	Prueba de formalina en ratas IV Efecto @ Dosis [mg/kg]
1	172	95		
2	142	27		
3	164	31		87% @ 4,64
4	55			
5	129	469		
6	225	76		
7	125	424		
8	-68		322	
9	-45		192	
10	74	55		
11	109	588		
12	141	168		
13	46			
14	167	45		
18	43	457		
19	-43			
20	97	180		
21	152	83		
22	155	732		
23	165	157		
24	84	153		
25	170	71		
26	82	123		
27	112	208		
28	152	277		
29	108	312		
31	109	841		
33	106	141		
35	43			

36	38			
37	31			
38	35			
39	139	363		
40	52			
41	127	99		
44	80	153		
45	58			
46	50			
47	95	265		
48	93	174		
49	108	19		
50				
51	32	106		
52	59	208		
53	27,45			
55	84,85	3600		
56	98,1	348,5		
57	134	56,5		
58	167,4	47,5		
59	138,55	925		
60	101	1025		
61	128,55	27,5		
62	168,4	23,5		
63	119	546		
64	49	200		
65	148	480		
66	176	184		
67	114	18		
68	79	22		

REIVINDICACIONES

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



(1)

CARACTERIZADO porque

R¹, es alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, ya sea saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

a condición de que cuando R¹ sea heterociclilo, el enlace del heterociclilo a una estructura general superior se realice sobre un átomo de carbono del heterociclilo;

R^2 es arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

Y se selecciona del grupo compuesto por $-(CR^{9a}R^{9b})-$, $S(=O)_2$, $S(=O)$, $-S-$, $-O-$, $C(=O)$;

$R^3, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a}$ y R^{9b} , cada uno independiente entre sí es H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; SH; SCF_3 ; NH_2 ; alquilo C_{1-6} , alquilo O-C_{1-10} , $\text{O-C(=O)-alquilo C}_{1-6}$, alquilo S-C_{1-6} , $\text{NH(alquilo C}_{1-6})$, $\text{N(alquilo C}_{1-6})_2$, $\text{NH-C(=O)-alquilo C}_{1-6}$, $\text{N(C(=O)-alquilo C}_{1-6})_2$ o $\text{C(=O)-alquilo C}_{1-6}$, ya sea saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

donde, R^{7a} y R^{8a} pueden formar un residuo de cicloalquilo C_{3-7} , los cuales pueden ser saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

en donde, el "alquilo 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; alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO; $\text{C(=O)-alquilo C}_{1-8}$; C(=O)arilo ; C(=O)heteroarilo ; CO_2H ; $\text{C(=O)O-alquilo C}_{1-8}$; C(=O)O-arilo ; $\text{C(=O)O-heteroarilo}$; CONH_2 ; $\text{C(=O)NH-alquilo C}_{1-8}$; $\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-8})_2$; C(=O)NH-arilo ; C(=O)N(arilo)_2 ; $\text{C(=O)NH-heteroarilo}$; $\text{C(=O)N(heteroarilo)}_2$; $\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-8})(\text{arilo})$; $\text{C(=O)N(alquilo C}_{1-8})(\text{heteroarilo})$; $\text{C(=O)N(heteroarilo)(arilo)}$; OH; O-alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O-(alquilo $\text{C}_{1-8})$ -OH; O-(alquilo $\text{C}_{1-8})$ -O-alquilo C_{1-8} ; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C_{1-8} ; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH_2 ; NH-alquilo C_{1-8} ; N(alquilo $\text{C}_{1-8})_2$; NH-C(=O)alquilo C_{1-8} ; N(alquilo $\text{C}_{1-8})$ -C(=O)alquilo C_{1-8} ; N(C(=O)alquilo

$C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)$ -arilo; $NH-C(=O)$ -heteroarilo; SH ; S -alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S -bencilo; S -arilo; S -heteroarilo; $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2O$ -arilo; $S(=O)_2O$ -heteroarilo; $S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2NH$ -arilo; y $S(=O)_2NH$ -heteroarilo C_{1-8} ;

en donde, el "heterociclilo sustituido" y el "cicloalquilo sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por medio de F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; $=O$; CN ; alquilo C_{1-8} ; heteroalquilo C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C_{3-10} ; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C_{1-8} o heteroalquilo C_{2-8} ; CHO ; $C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)$ arilo; $C(=O)$ heteroarilo; CO_2H ; $C(=O)O$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)O$ -arilo; $C(=O)O$ -heteroarilo; $CONH_2$; $C(=O)NH$ -alquilo C_{1-8} ; $C(=O)N$ (alquilo $C_{1-8})_2$; $C(=O)NH$ -arilo; $C(=O)N$ (arilo) $_2$; $C(=O)NH$ -heteroarilo; $C(=O)N$ (heteroarilo) $_2$; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(arilo); $C(=O)N$ (alquilo C_{1-8})(heteroarilo); $C(=O)N$ (heteroarilo)(arilo); OH ; O -alquilo C_{1-8} ; OCF_3 ; O -(alquilo C_{1-8})- OH ; O -(alquilo C_{1-8})- O -alquilo C_{1-8} ; O -bencilo; O -arilo; O -heteroarilo; $O-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} ; $O-C(=O)$ arilo; $O-C(=O)$ heteroarilo; NH_2 ; NH -alquilo C_{1-8} ; N (alquilo $C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; N (alquilo $C_{1-8})-C(=O)$ alquilo C_{1-8} ; $N(C(=O)$ alquilo $C_{1-8})_2$; $NH-C(=O)$ -arilo; $NH-C(=O)$ -heteroarilo; SH ; S -alquilo C_{1-8} ; SCF_3 ; S -bencilo; S -arilo; S -heteroarilo; $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2O$ -arilo; $S(=O)_2O$ -heteroarilo; $S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-8} ; $S(=O)_2NH$ -arilo; y $S(=O)_2NH$ -heteroarilo C_{1-8} ;

en donde, el "arilo sustituido" y el "heteroarilo sustituido" representan la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, independientes entre sí, por

medio de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; alquilo C₁₋₈; o heteroalquilo C₂₋₈; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; heterociclilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo con enlace por puente sobre alquilo C₁₋₈ o heteroalquilo₂₋₈; CHO; C(=O)-alquilo C₁₋₈; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; CO₂H; C(=O)O-alquilo C₁₋₈; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; CONH₂; C(=O)NH-CH₃; C(=O)NH-C₂H₅; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)₂; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)₂; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)₂; C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(arilo); C(=O)N(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-alquilo C₁₋₈; OCF₃; O-(alquilo C₁₋₈)-OH; O-(alquilo C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-alquilo C₁₋₈; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; NH₂; NH-alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(alquilo C₁₋₈)-C(=O)alquilo C₁₋₈; N(C(=O)alquilo C₁₋₈)₂; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-alquilo C₁₋₈; SCF₃; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; S(=O)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-heteroarilo C₁₋₈;

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

20

2. La aminopiridina sustituida de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADA porque R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, en cada caso, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, respectivamente, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, sec.-butilo, tert-butilo, CH₂CF₃, C(=O)-metilo, C(=O)-etilo, C(=O)-OH, C(=O)-O-metilo, C(=O)-O-etilo, C(=O)-NH₂, C(=O)-N(metilo)₂,

25

C(=O)-N(etilo)₂, C(=O)-NH-metilo, C(=O)-NH-etilo, C(=O)-N(metilo(etilo)), OH, O-metilo, O-etilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, O-(CH₂)₂-OH, OCF₃, O-C(=O)-metilo, O-C(=O)-etilo, NR^aR^b, en donde R^a y R^b, respectivamente, independientes entre sí, se seleccionan del grupo conformado 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; bencilo, fenilo, piridilo, en donde el bencilo, fenilo, piridilo, en cada caso, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo formado por F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, CF₃, OH, O-metilo y OCF₃;

3. La aminopiridina sustituida de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADA porque R¹ representa fenilo, piridilo o tienilo, respectivamente no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con uno, dos o tres sustituyentes, respectivamente, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, CN, metilo, etilo, C(=O)-metilo, OH, O-metilo, O-(CH₂)₂-O-CH₃, OCF₃O-C(=O)-metilo, NH₂, NH-C(=O)-metilo, N(metilo)₂, morfolino, S-metilo, SCF₃, bencilo y fenilo.

3. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 3, CARACTERIZADA porque R² representa arilo o heteroarilo, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈; C(=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; en donde el

bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, respectivamente, pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, independientes entre sí y 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.

5. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 4, CARACTERIZADA porque R² representa arilo o heteroarilo, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más sustituyentes, en cada caso, independientes entre sí, seleccionados del grupo compuesto por F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-alquilo C₁₋₈; C(=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; en donde el bencilo, fenilo, piridilo, tienilo, respectivamente, pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con uno o varios sustituyentes, independientes entre sí y 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.

6. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 5, CARACTERIZADA porque R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b}, respectivamente, independientes entre sí representan 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-O-CH₃, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, dado el caso, saturados o no saturados, ramificados o no ramificados, no sustituidos; cicloalquilo C₃₋₁₀, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con uno o más

sustituyentes, independientes entre sí, seleccionados del grupo formado por F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄.

7. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 6, CARACTERIZADA porque R^{7a} con R^{8a} forman un residuo de cicloalquilo de 6 elementos y puede estar saturado o no saturado, no substituido o substituido en forma simple o múltiple.
8. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 7, CARACTERIZADA porque m es = 0 ó 1.
9. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 8, CARACTERIZADA porque Y representa $-(CR^{9a}R^{9b})-$.
10. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 8, CARACTERIZADA porque R³, R⁴ y R⁵, independientes entre sí, representan H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; metilo; etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, sec.-butilo, O-tert-butilo, O-(CH₂)₂-O-metilo; O-(CH₂)₂-OH; O-(C=O)-metilo; O-(C=O)-etilo; S-metilo; S-etilo; ciclopropilo; ciclobutilo; NR^aR^b, en donde R^a y R^b, independientes entre sí, se seleccionan a partir del grupo formado por H, metilo, etilo (CH₂)₂-O-metilo, (CH₂)₂-OH, (C=O)-metilo, (C=O)-etilo; o bien, R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperacnilo o morfolinilo.
11. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 10, CARACTERIZADA porque

m representa la número 0, en donde R¹ es arilo o heteroarilo;

m representa el número 1 y R¹ representa tienil-, fenil-, un residuo de alquilo C₃₋₈, el cual puede estar saturado o no saturado, no substituido o sustituido en forma simple o múltiple, o bien, un cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico o bicíclico, el cual puede estar saturado o no saturado (pero no aromático), no substituido o sustituido en forma simple o múltiple.

m representa la número 2 y R¹ representa fenilo, cicloalquilo o alquilo.

10

12. La aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 11, CARACTERIZADA porque es seleccionada del grupo compuesto por

- 1 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-ciclohexil-acetamida;
- 15 2 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 3 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 4 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 20 5 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,4-difluor-benzamida;
- 6 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3-ciclohexil-propionamida;
- 7 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 8 N-[2-[2-(benzolsulfonil)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-(3,5-dimetil-fenil)-propionamida;
- 25 9 2-(2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

- 10 2-(4-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 11 2-(3,2-metoxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 5 12 2-(2-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 13 2-(4-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 14 2-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 10 18 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tiofen-2-carboxílico;
- 19 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-ciclohexanocarboxílico;
- 15 20 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 21 N-[2-(2-Fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 22 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 20 23 2-tiofen-2-il-N-[2-[2-[3-(trifluorometil)feni]-propilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 24 2-naftalen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 25 25 4-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-butiramida;
- 26 3-tiofen-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)feni]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;

- 27 3-fenil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 28 3-ciclopentil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 5 29 2-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 31 (E)-3-(4fluorofenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acrilamida;
- 33 N-[2-(3-fenil-propilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 10 35 Amida de ácido 6-clor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-piridin-carboxílico;
- 36 2-piridin-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 37 2-(3-hidroxifenil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 15 38 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;
- 39 2-tetrahidro-piran-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 20 40 2-tetrahidro-piran-4-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 41 3-ciclohexil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 44 2-ciclohexil-N-[2-(2-fenilsulfanil-etilsulfanil)-piridin-3-il]-acetamida;
- 25 45 N-[2-(2-fenoxi-etilsulfanil)-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 46 2-piridin-3-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

- 47 3-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 48 Amida de ácido N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-2-carboxílico;
- 5 49 2-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 50 4-fluor-2-metoxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 51 4-fluor-2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 10 52 2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 53 2-hidroxi-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;
- 15 55 2-(2-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 56 N-[4-metil-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 57 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 20 58 3-cicloheptil-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-propionamida;
- 59 2-(2-oxo-ciclohexil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 25 60 2-piridin-2-il-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;
- 61 N-[2-[2-[(4-fluorofenil)sulfanil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;

62 2-(5-biciclo[2.2.1]heptanil)-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

63 N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;

64 3,4-difluor-N-[2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;

5 **65** 3,4-difluor-N-[2-[3-(4-fluor-fenoxi)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-benzamida;

66 N-[2-[3-(4-fluorofenil)-propilsulfanil]-piridin-3-il]-3,3-dimetil-butiramida;

67 2-cicloheptil-N-[2-[2-[(4-fluorfenil)sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

68 2-ciclohexil-2,2-difluor-N-[2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-etilsulfanil]-piridin-3-il]-acetamida;

10

o sus sales fisiológicamente compatibles.

13. Medicamento que contenga por lo menos una aminopiridina sustituida de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 1 a la 12, CARACTERIZADO porque es elegida en la 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.

20 14. Uso de al menos una aminopiridina sustituida conforme a una de las reivindicaciones de la 1 a la 12, CARACTERIZADO porque es elegida 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 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.

25

15. Una aminopiridina sustituida conforme a una de las reivindicaciones de la 1 a la 12, CARACTERIZADA porque es elegida 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, discinesia asociada a la distonia y/o incontinencia urinaria.

Resumen

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION 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; Beatrix MERLA; Achim KLESS; Gregor BAHRENBURG y Wolfgang SCHRÖDER			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
EUROPEA	09003604.7	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/2010/102810	
No. de solicitud: PCT/EP2010/001508			
(54) Título: "2-mercapto-3-aminopiridina sustituida como moduladores de KCNQ2/3"			

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Sven KÜHNERT; Beatrix MERLA; Achim KLESS; Gregor BAHRENBURG y Wolfgang SCHRÖDER**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
EUROPEA 09003604.7 12/03/2009 EUROPA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: **11/03/2010**
 No. de solicitud: **PCT/EP2010/001508**

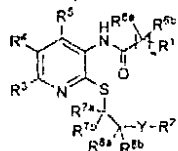
(87) Publicación internacional:

Fecha: **16/09/2010**
 No. Publicación: **WO/2010/102810**

(54) Título: **"2-mercapto-3-aminopiridina sustituida como moduladores de KCNQ2/3"**

(57) Resumen:

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



(1)

CARACTERIZADO porque

1, es alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, ya sea saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; a condición de que cuando R¹ sea heterociclilo, el enlace del heterociclilo a una estructura general superior se realice sobre un átomo de carbono del heterociclilo; R² es arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; Y se selecciona del grupo compuesto por -(CR^{8a}R^{8b})-, S(=O)₂, S(=O), -S-, -O-, C(=O); R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} y R^{9b}, cada uno independiente entre sí es H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₁₀, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquilo S-C₁₋₆, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH-C(=O)-alquilo C₁₋₆, N(C(=O)-alquilo C₁₋₆)₂ o C(=O)-alquilo C₁₋₆, ya sea saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO C

Fecha: 2011-09-02 11:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

☐	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 ☐