



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 723**

51 Int. Cl.:
C07C 381/00 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06753678 .9**
96 Fecha de presentación : **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891004**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Compuesto pentafluorosulfanil sustituido y su utilización para la producción de medicamentos.**

30 Prioridad: **20.05.2005 DE 10 2005 023 943**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2010

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Frank, Robert;**
Sundermann, Bernd y
Schick, Hans

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto pentafluorosulfanil sustituido y su utilización para la producción de medicamentos.

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

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

El receptor vainilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que con frecuencia también se denomina receptor de la capsaicina, constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático. Este receptor se estimula a través de vainilloides tales como la capsaicina, calor y protones, entre otras cosas, y desempeña un papel principal en el origen del dolor. Además, es importante para otros numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, por ejemplo en la migraña; la depresión; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos; estados de ansiedad; epilepsia, tos; diarrea; prurito; trastornos del sistema cardiovascular; trastornos alimentarios; dependencia de fármacos; abuso de fármacos y, en particular, incontinencia urinaria.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consistía en proporcionar nuevos compuestos que fueran adecuados preferentemente como principios activos farmacéuticos en medicamentos, en especial en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervengan, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

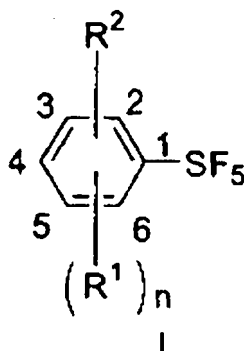
El documento US 3,073,861 describe pentafluoruros de arilo-azufre ureido sustituidos.

La publicación de Bowden y col., Tetrahedron 56 (2000), páginas 3399-3408, da a conocer procedimientos para la producción de pentafluoruros de azufre aromáticos.

El documento US 5,741,935 se refiere a la preparación de pentafluoruros de azufre orgánicos.

Sorprendentemente se ha comprobado que ciertos compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de fórmula general I son adecuados para el tratamiento del dolor y presentan una excelente afinidad por el receptor vainilloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, en consecuencia, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de fórmula general I,



donde

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

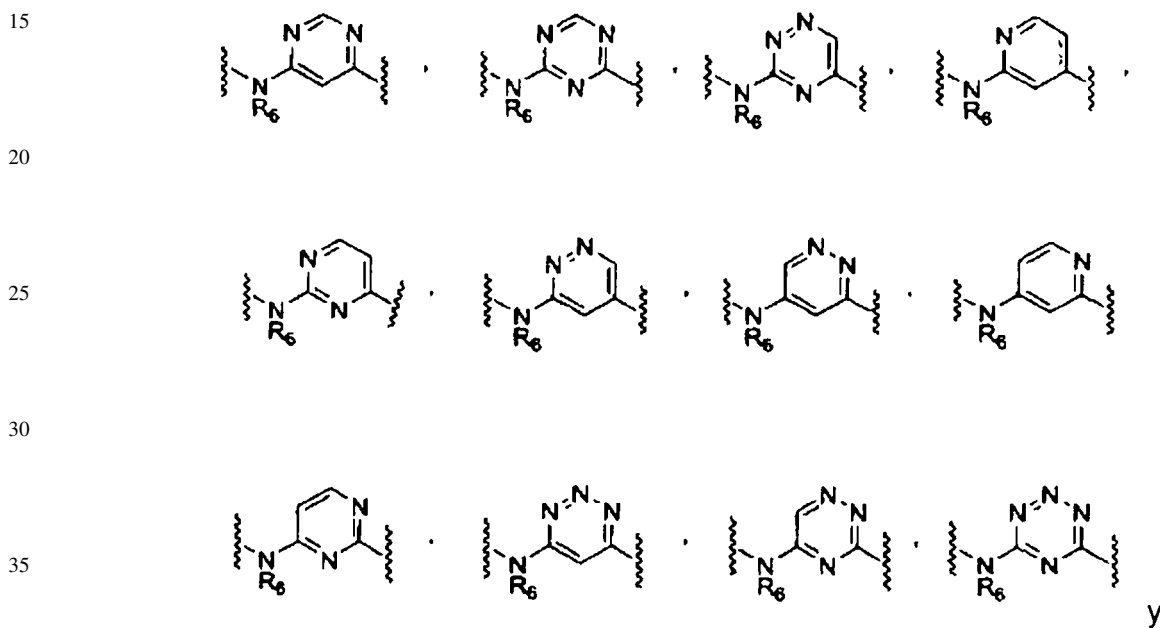
R¹ representa uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN, -NC, -NO₂, -SO₃H, -S(=O)₂NH₂, -NH₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C

ES 2 337 723 T3

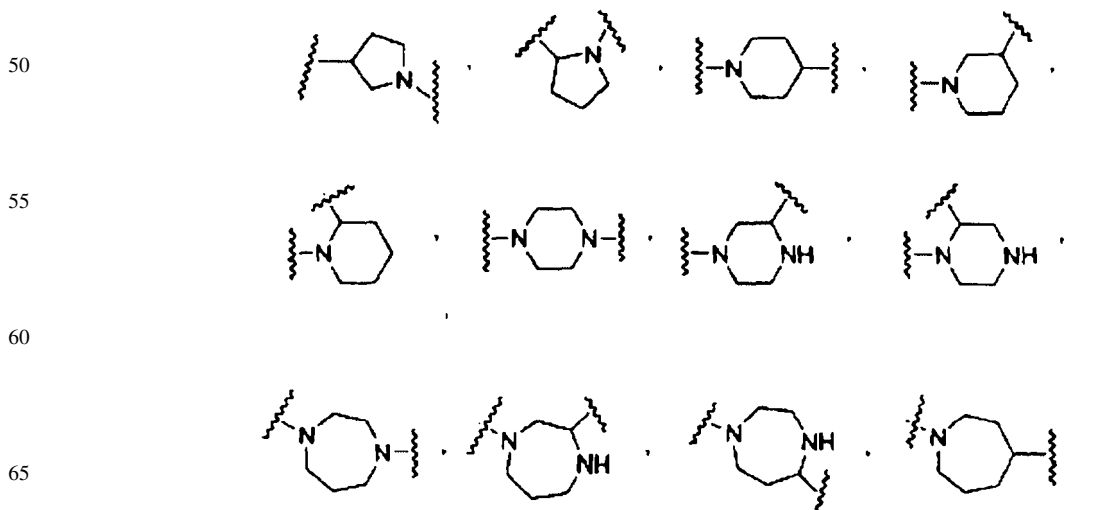
(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-CH₃, -NH-C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-OCH₃ y -C(=O)-OC₂H₅;

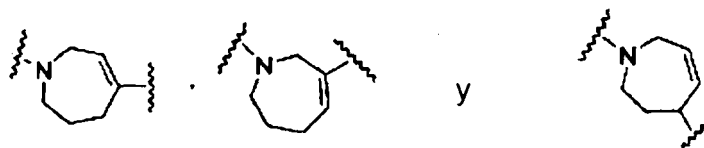
5 R² representa un grupo -A-B-D, -E-F o -N(H)-G, que puede estar unido en cada caso en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 del grupo fenilo en la fórmula general I; o un grupo -Q-B-D, siendo Q un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e imidazolilo, que está condensado con el grupo fenilo en la fórmula general I y, en consecuencia, constituye un grupo, en caso dado sustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzimidazolilo;

10 A representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-, -N(R³)-C(=S)-N(R⁴)-, -N(R⁵)-C(=O)-, -N(R⁵)-C(=S)-,



45 B representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

o un grupo fenileno que puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

D representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, [1,3,5]-triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazinilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

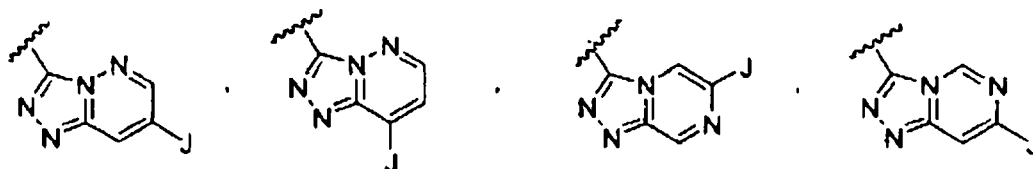
E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-(CH₂)-N(R⁷)-C(=O)-N(R⁸)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R⁷)-C(=S)-N(R⁸)-, -(CH₂)-N(R⁹)-C(=O)-N(R¹⁰)-, -(CH₂)-N(R⁹)-C(=S)-N(R¹⁰)-, -CH=CH-C(=O)-N(R¹¹)-, -CH=CH-C(=S)-N(R¹¹)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R¹²)-C(=O)-N(R¹³)-(CH₂)-(CH₂)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R¹²)-C(=S)-N(R¹³)-(CH₂)-(CH₂)-, -(CH₂)-N(R¹⁴)-C(=O)-N(R¹⁵)-(CH₂)-(CH₂)-N(R¹⁴)-C(=S)-N(R¹⁵)-(CH₂)-, -N(R¹⁶)-C(=O)-N(R¹⁷)-, -N(R¹⁶)-C(=S)-N(R¹⁷)-, -(CH₂)-N(R¹⁸)-C(=O)-CH(CH₃)-, -(CH₂)-N(R¹⁸)-C(=S)-CH(CH₃)-, -C(=O)-N(R¹⁹)-N(CH₂)-, -C(=S)-N(R¹⁹)-N(CH₂)-, -N(R²⁰)-(CH₂)-C(=O)-N(R²¹)-, -N(R²⁰)-(CH₂)-C(=S)-N(R²¹)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R²²)-C(=O)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R²²)-C(=S)-, -CH(CH₃)-N(R²³)-C(=O)-, -CH(CH₃)-N(R²³)-C(=S)-, -(CH₂)-N(R²⁴)-C(=O)-N(R²⁵)-CH(CH₃)- y -(CH₂)-N(R²⁴)-C(=S)-N(R²⁵)-CH(CH₃)-;

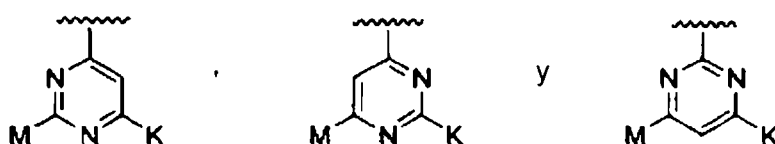
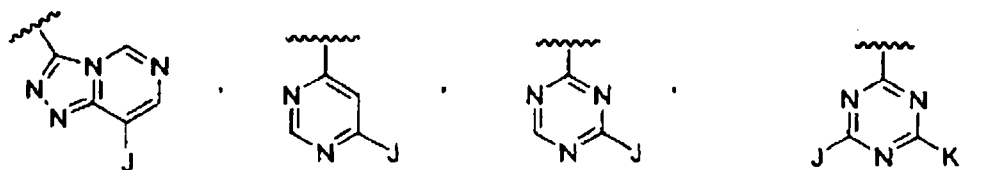
F representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxanilo, quinazolinilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo, 2-benzoxazolinonilo y 2-benzotiazolinonilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

un grupo naftilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

o un grupo fenilo sustituido con 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

G representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





J representa un grupo seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, [1,3,5]-triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazinilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CHF}_2$, $-\text{S}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ y $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$;

K representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (1,2,3,6)-tetrahidropiridinilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, azepanilo y diazepanilo, que puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; o un grupo $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$;

M representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-\text{SF}_5$, F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CHF}_2$, $-\text{S}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo y/o unido a través de un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}_2$;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan en cada caso, independientemente entre sí,

un grupo hidrógeno o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

y

R^{26} y R^{27} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

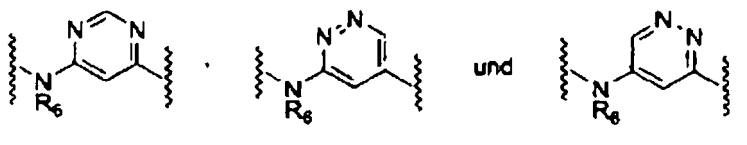
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son especialmente preferentes los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I mostrada más arriba, en los que

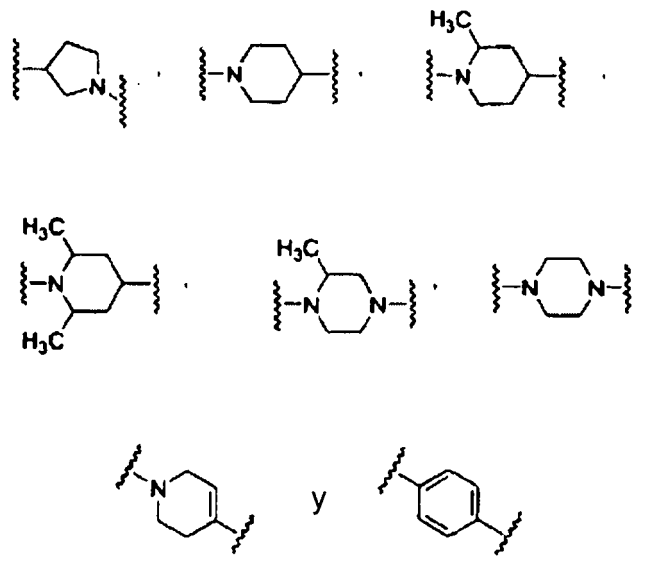
n es 0;

R^2 representa un grupo -A-B-D, -E-F o -N(H)-G, que puede estar unido en cada caso en la posición 4 del grupo fenilo de la fórmula general I; o un grupo -Q-B-D, siendo Q un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e imidazolilo, que está condensado en las posiciones 4 y 5 con el grupo fenilo de fórmula general I y, en consecuencia, constituye un grupo, en caso dado sustituido, seleccionado de entre benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzimidazolilo;

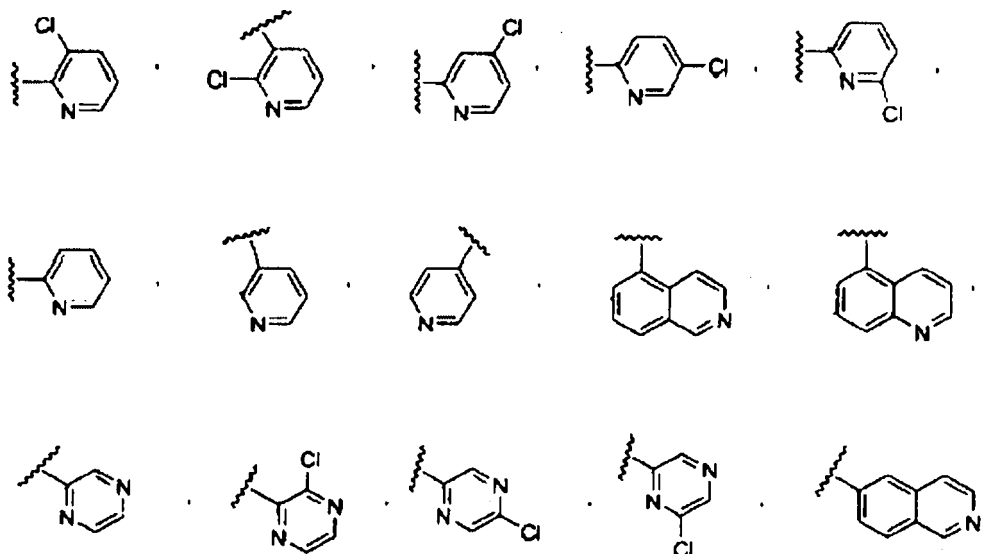
A representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-, -N(R³)-C(-S)-N(R⁴)- y -N(R⁵)-C(-O)-, -N(R⁵)-C(=S)-,

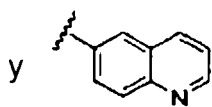
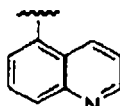
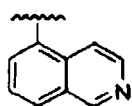


B representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



D representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en

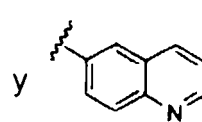
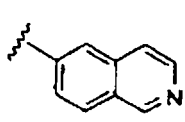
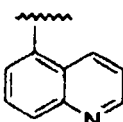
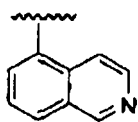
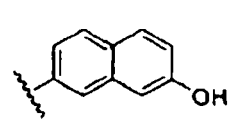
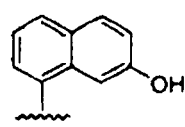
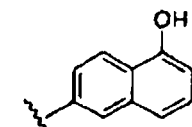
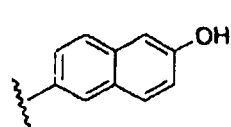
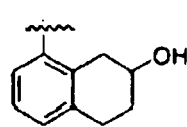
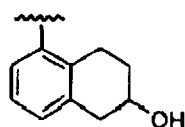
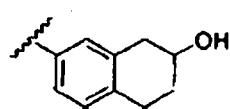
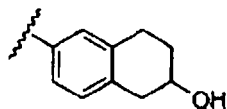
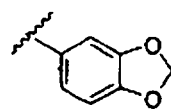
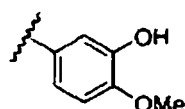
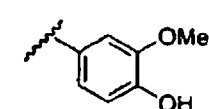
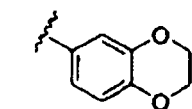
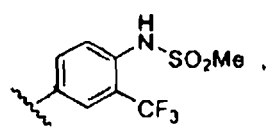
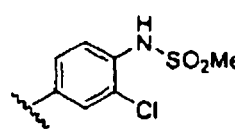
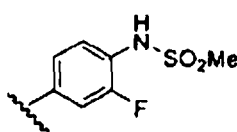
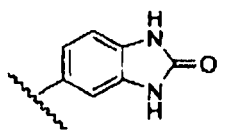




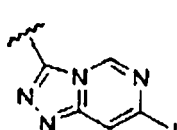
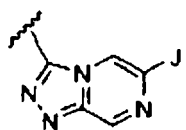
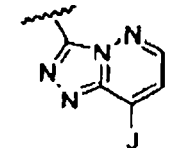
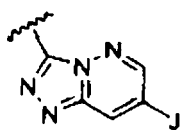
5

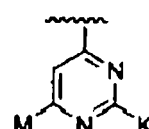
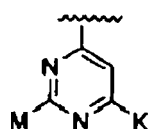
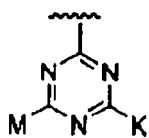
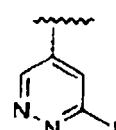
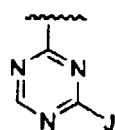
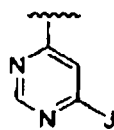
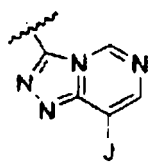
E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})-$, $-CH=CH-C(=S)-N(R^{11})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=S)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-N(CH_2)-$, $-C(=S)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=S)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=S)-$, $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=S)-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{24})-CH(CH_3)-$;

F representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en

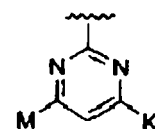


G representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en

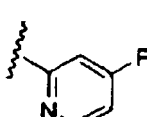
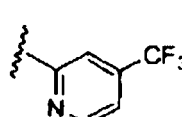
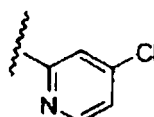
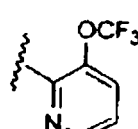
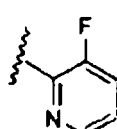
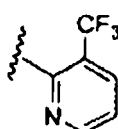
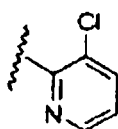
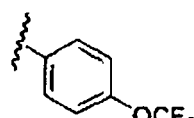
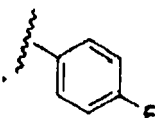
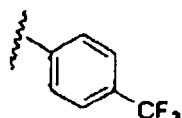
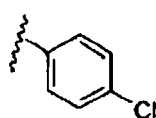




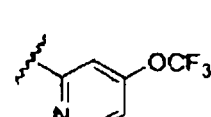
y



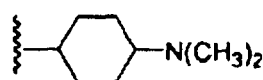
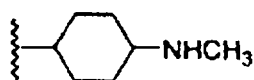
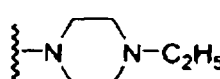
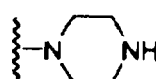
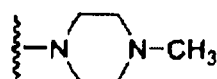
J representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



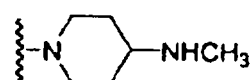
y



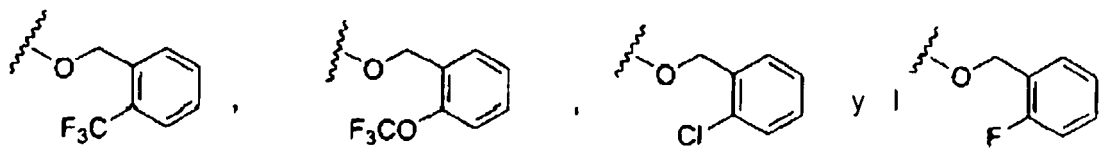
K representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



y



M representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



y

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}$ y R^{25} representan en cada caso un grupo hidrógeno;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son totalmente preferentes los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de fórmula general I seleccionados de entre el grupo consistente en

- 1) N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanilbencil)tioureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida
- 2) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico
- 3) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-tiocarboxílico
- 4) 3-(4-pentafluorosulfanilfenil)-N-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)acrilamida
- 5) N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 6) (2R)-N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 7) (2S)-N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 8) N-(4-pentafluorosulfanilfenil)-4-piridin-2-ilbenzamida
- 9) 1-(4-pentafluorosulfanilbencil)-3-(7-hidroxinaftalen-1-il)urea
- 10) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 1-(4-(3-cloropirazin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
- 11) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2-trifluorometil-benciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina
- 12) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]-amina
- 13) 4-pentafluorosulfanil-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-benzamida
- 14) (4-pentafluorosulfanilfenil)-{6-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-(R)-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il}-amina
- 15) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 3'-cloro-3,6-dihidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
- 16) 2-(4-pentafluorosulfanil-fenilamino)-N-(7-hidroxinaftalen-1-il)acetamida
- 17) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[7-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-amina
- 18) 1-(4-pentafluorosulfanilbencil)-3-isoquinolin-5-ilurea
- 19) 1-[2-(4-pentafluorosulfanilfenil)etil]-3-isoquinolin-5-ilurea
- 20) 1-(4-pentafluorosulfanilfenil)-3-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea
- 21) 1-[2-(4-pentafluorosulfanilfenil)etil]-3-quinolin-5-ilurea
- 22) 1-(4-pentafluorosulfanilfenil)-3-(1-isoquinolin-5-ilpirrolidin-3-il)urea
- 23) 5-pentafluorosulfanil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]benzooxazol y
- 24) N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanilbencil)ureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida.

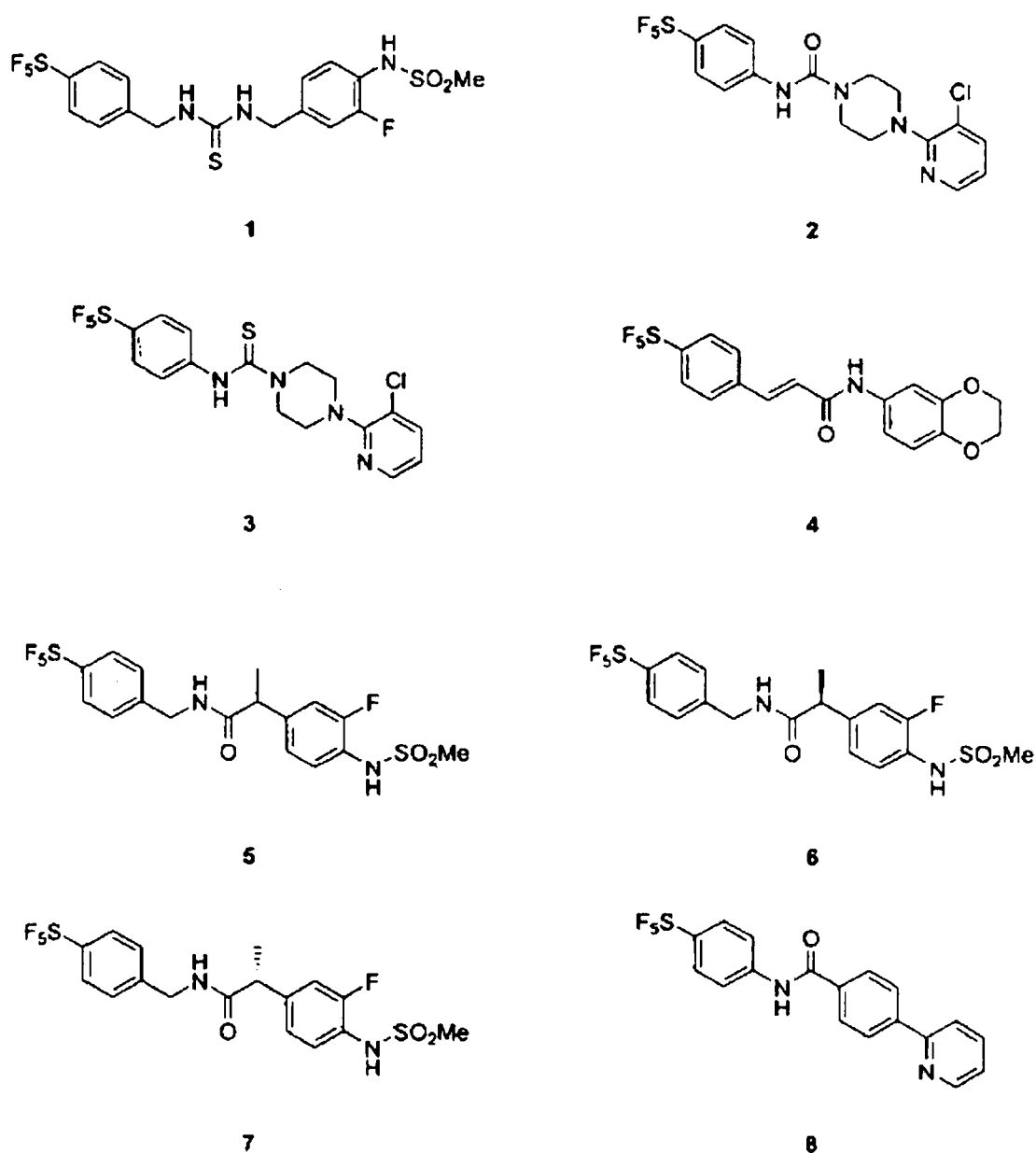
También pueden ser preferentes los compuestos según la invención que en el ensayo FLIPR, en una concentración de 10 μ M, presentan una inhibición de la afluencia de iones Ca^{2+} en los ganglios de raíz dorsal de la rata de al menos un 10%, preferentemente de al menos un 30%, de forma especialmente preferente de al menos un 50%, de forma totalmente preferente de al menos un 70% y de forma todavía más preferente de al menos un 90%, en comparación con la inhibición máxima de la afluencia de iones Ca^{2+} alcanzable con capsaicina en una concentración de 10 μ M.

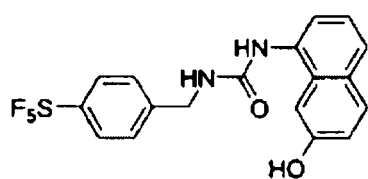
En el ensayo FLIPR se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.), tal como se describe más abajo.

Los compuestos según la invención se caracterizan por una buena estabilidad metabólica atribuible al grupo pentafluorosulfanilo. Sorprendentemente, este grupo se descompone más lentamente que grupos estéricamente comparables, por ejemplo el grupo terc-butilo.

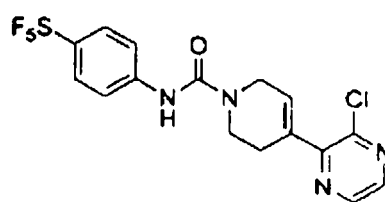
El siguiente Esquema 1 muestra las fórmulas estructurales correspondientes a los compuestos [1]-[24].

Esquema 1

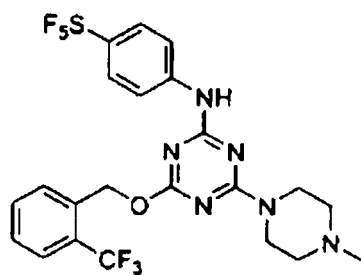




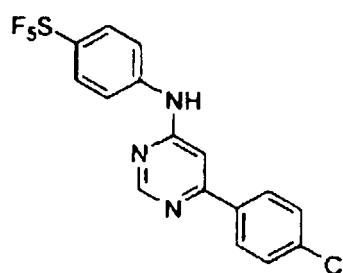
9



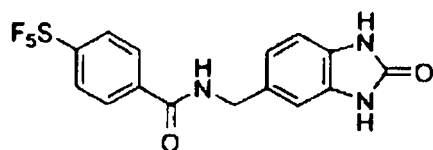
10



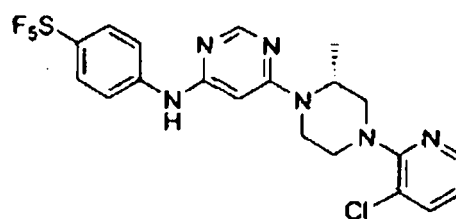
11



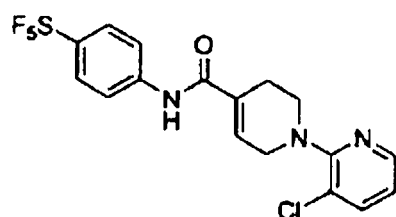
12



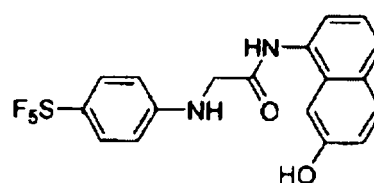
13



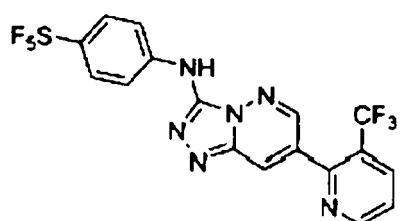
14



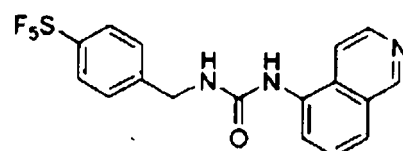
15



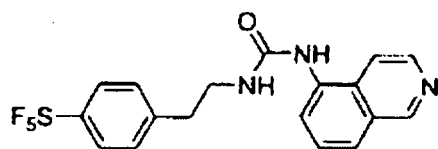
16



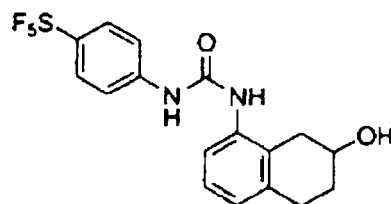
17



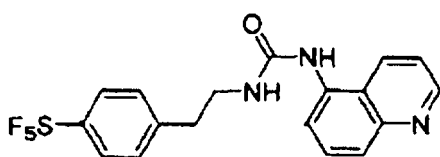
18



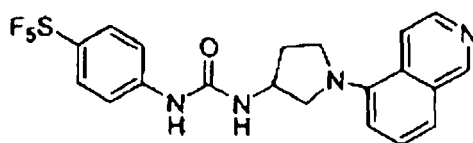
19



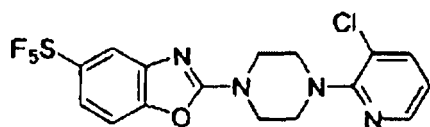
20



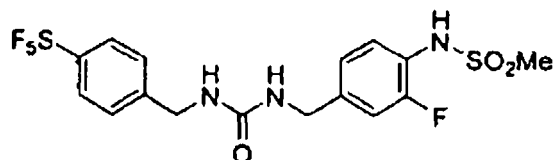
21



22

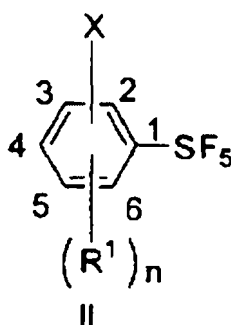


23



24

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II



II

donde R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X representa $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-(CH_2)-N=C=O$, $-(CH_2)-N=C=S$, $-(CH_2)-(CH_2)-N=C=O$, $-(CH_2)-(CH_2)-N=C=S$, $-CH(CH_3)-N=C=O$ o $-CH(CH_3)-N=C=S$,

se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo $-N(H)$, H_2N-B-D , H_2N-F , $H_2N-(CH_2)-F$, $H_2N-(CH_2)-(CH_2)-F$ o $H_2N-CH(CH_3)-F$, y teniendo B, D y F el significado arriba mencionado;

o al menos un compuesto de fórmula general II en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X representa NH_2 , $-(CH_2)-NH_2$, $-CH(CH_3)-NH_2$ o $-(CH_2)-(CH_2)-NH_2$ se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, tolueno,

acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general $F-N=C=O$, $F-N=C=S$, $F-(CH_2)_n-N=C=O$, $F-(CH_2)_n-N=C=S$, $F-(CH_2)_2-(CH_2)_n-N=C=O$, $F-(CH_2)_2-(CH_2)_n-N=C=S$, $F-CH(CH_3)-N=C=O$ o $F-CH(CH_3)-N=C=S$, teniendo F el significado indicado más arriba;

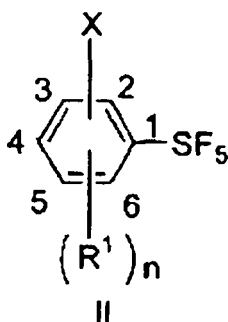
para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ o $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$; E representa un grupo seleccionado de entre $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$; siendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} en cada caso igual a hidrógeno; y B, D y F tienen el significado arriba mencionado;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ o $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$; E representa un grupo seleccionado de entre $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$; siendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} en cada caso igual a hidrógeno; y B, D y F tienen el significado arriba mencionado; se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de una base, preferentemente en presencia de una sal de hidruro metálico, en especial en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general $LG-R^3$, $LG-R^4$, $LG-R^7$, $LG-R^8$, $LG-R^9$, $LG-R^{10}$, $LG-R^{12}$, $LG-R^{13}$, $LG-R^{14}$, $LG-R^{15}$, $LG-R^{16}$, $LG-R^{17}$, $LG-R^{24}$ y $LG-R^{25}$, teniendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} el significado arriba mencionado a excepción de hidrógeno y siendo LG igual a un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F, siendo A $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ o $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$; representando E un grupo seleccionado de entre $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$; teniendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} en cada caso el significado arriba mencionado a excepción de hidrógeno; y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 12;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II

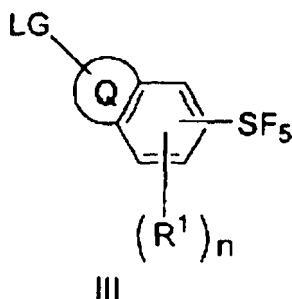


en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X es $-NH_2$,

se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, con al menos un compuesto de fórmula $LG-G$, en la que G tiene el significado arriba mencionado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-N(H)-G$, teniendo G el significado arriba mencionado,

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

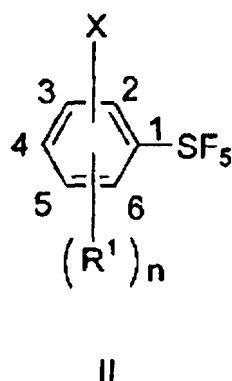
Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general III



en la que R^1 , n y Q tienen el significado arriba mencionado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano y sulfóxido de dimetilo, con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo -N(H) y teniendo B y D el significado arriba mencionado, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -Q-B-D, teniendo Q, B y D el significado arriba mencionado,

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II



en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X representa -C(=O)-LG, -(CH₂)-C(=O)-LG, -(CH₂)-(CH₂)-C(=O)-LG, -CH(CH₃)-C(=O)-LG, -CH=CH-C(=O)-LG y -N(R²⁰)-CH₂-C(=O)-LG, siendo LG igual a un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R²⁰ el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo -N(H), H₂N-B-D, H₂N-F, H₂N-(CH₂)-F, H₂N-(CH₂)-(CH₂)-F o H₂N-CH(CH₃)-F, y teniendo B, D y F el significado arriba mencionado;

o al menos un compuesto de fórmula general II en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X representa NH₂, -(CH₂)-NH₂, -CH(CH₃)-NH₂, -(CH₂)-(CH₂)-NH₂ o -CH=CH-NH₂, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general F-C(=O)-LG, F-(CH₂)-C(=O)-LG, F-(CH₂)-(CH₂)-C(=O)-LG, F-CH(CH₃)-C(=O)-LG, F-CH=CH-C(=O)-LG y F-N(R²⁰)-CH₂-C(=O)-LG, teniendo F, R²⁰ y LG el significado arriba mencionado;

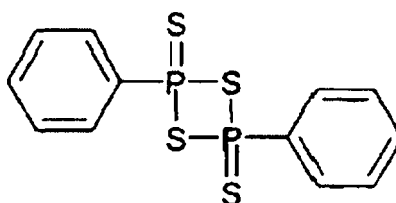
para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F, siendo A igual a $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, siendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} iguales a un grupo hidrógeno en cada caso; y B, D y F tienen el significado arriba mencionado;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, siendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} en cada caso igual a un grupo hidrógeno; y B, D y F tienen el significado arriba mencionado; se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, en presencia de una base, preferentemente en presencia de una sal de hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general LG- R^5 , LG- R^{11} , LG- R^{18} , LG- R^{19} , LG- R^{20} , LG- R^{21} , LG- R^{22} y LG- R^{23} , teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado arriba mencionado a excepción de hidrógeno, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F, siendo A igual a $-N(R^5)-C(=O)-$; representando E un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$; teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12; y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 12;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado arriba mencionado; y B, D y F tienen el significado arriba mencionado; se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, con al menos un compuesto de fórmula general IV,



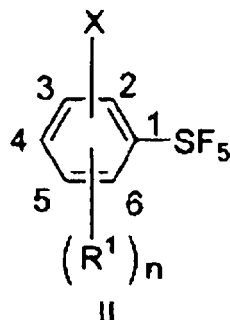
IV

en la que los grupos fenilo están sustituidos en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un grupo fenoxi o metoxi; de forma especialmente preferente en cada caso con un grupo metoxi en posición para, o por pentasulfuro de fósforo;

para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^5)-C(=S)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=S)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=S)-CH(CH_3)-$, $-C(=S)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=S)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=S)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=S)-$, teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado arriba mencionado; y B, D y F tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 12;

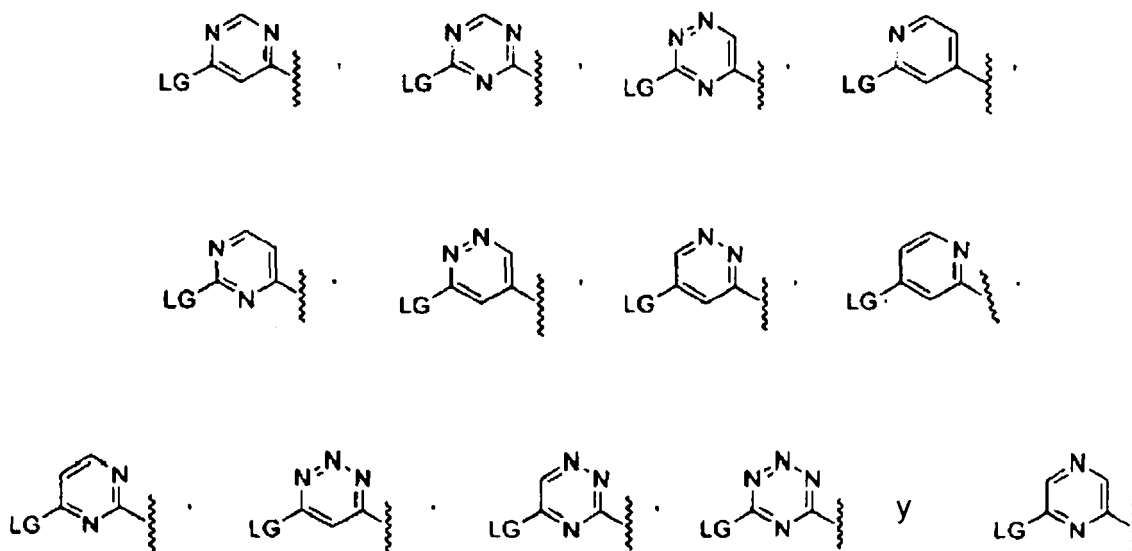
y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II



en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y X representa $-NH_2$ o $-NHR^6$, teniendo R^6 el significado arriba mencionado,

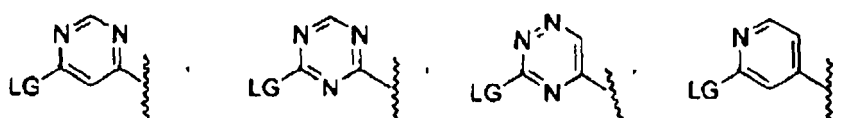
se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula A-B-D, teniendo B y D el significado arriba mencionado y representando A un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en

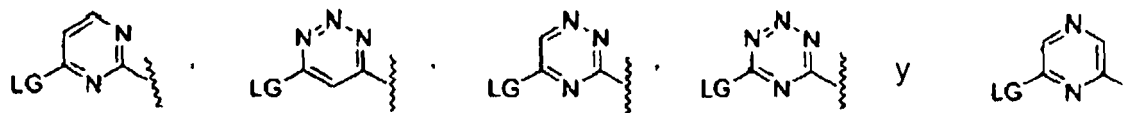
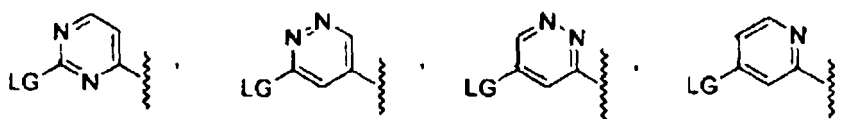


siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 , R^6 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D, teniendo B y D el significado arriba mencionado y teniendo A el significado arriba mencionado a excepción de $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$, $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$, $-N(R^5)-C(=O)-$ y $-N(R^5)-C(=S)-$;

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

Los compuestos de fórmulas II, III, IV, A-B-D arriba indicadas donde A es un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





H-B-D, H₂N-B-D, H₂N-F, H₂N-(CH₂)-F, H₂N-(CH₂)-(CH₂)-F, H₂N-CH(CH₃)-F, F-N=C=O, F-N=C=S, F-(CH₂)-N=C=O, F-(CH₂)-N=C=S, F-(CH₂)-(CH₂)-N=C=O, F-(CH₂)-(CH₂)-N=C=S, F-CH(CH₃)-N=C=O, F-CH(CH₃)-N=C=S, F-C(=O)-LG, F-(CH₂)-C(=O)-LG, F-(CH₂)-(CH₂)-C(=O)-LG, F-CH(CH₃)-C(=O)-LG, F-CH=CH-C(=O)-LG, F-N(R²⁰)-CH₂-C(=O)-LG, LG-R³, LG-R⁴, LG-R⁷, LG-R⁸, LG-R⁹, LG-R¹⁰, LG-R¹², LG-R¹³, LG-R¹⁴, LG-R¹⁵, LG-R¹⁶, LG-R¹⁷, LG-R²⁴, LG-R²⁵, LG-G, LG-R⁵, LG-R¹¹, LG-R¹⁸, LG-R¹⁹, LG-R²⁰, LG-R²¹, LG-R²² y LG-R²³, se pueden obtener en cada caso opcionalmente en el mercado y también se pueden preparar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

La preparación de los compuestos según la invención se puede llevar a cabo análogamente a los procedimientos descritos en las siguientes publicaciones: WO 2002/8221, WO 2002/16318, WO 2002/16319, WO 2003/70247, WO 2003/80578, WO 2003/95420, WO 2004/24710, WO 2004/74290, WO 2004/89877, WO 2004/103954, WO 2004/108133, WO 2005/3084, WO 2005/7646, WO 2005/9980, WO 2005/9987, WO 2005/9977, WO 2005/16890, Park y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 787-791, Ryu y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004; 14, 1751-1755, Park y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 631-634 y Shao y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 719-723. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

Las reacciones arriba descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión o al orden de adición de los componentes. Dado el caso, los especialistas pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes. Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos mediante las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Procedimientos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía preparatoria. Todos los pasos de procedimiento arriba descritos, y también en cada caso la purificación y/o el aislamiento de productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada según la invención, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden aislar en forma de sus bases libres, en forma de sus ácidos libres y también en forma de las sales correspondientes, en particular de sales fisiológicamente compatibles. Las bases libres de cada uno de los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada según la invención, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las bases libres de cada uno de los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada y los estereoisómeros correspondientes también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con el ácido libre o con una sal de un sucedáneo de azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfame.

Correspondientemente, los ácidos libres de los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio [NH_xR_{4-x}]⁺, en las que x = 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un grupo alquilo(C₁₋₄) lineal o ramificado.

En caso dado, los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada según la invención y los estereoisómeros correspondientes, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o sales correspondientes de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de sus solvatos, preferentemente en forma de sus hidratos, mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

Cuando, después de su preparación, los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada según la invención se obtienen en forma de mezcla de sus estereoisómeros, preferentemente en forma

de racematos o de otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente los enantiómeros individuales, por ejemplo a partir de sales diastereoisoméricas formadas mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de la fórmula general I arriba mencionada según la invención y los estereoisómeros correspondientes, y también en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido de la fórmula general I arriba indicada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Estos medicamentos según la invención son particularmente adecuados para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), en especial para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1.

Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresión; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente aquellos seleccionados de entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Preferentemente se utiliza al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1.

5

De forma especialmente preferente se utiliza al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresión; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

De forma totalmente preferente se utiliza al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

De forma todavía más preferente se utiliza al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes. El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido.

Además de al menos un compuesto pentafluorosulfanil sustituido de la fórmula general I arriba indicada, en caso dado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención contiene normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, que preferentemente se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los compuestos pentafluorosulfanil

sustituidos según la invención utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados administrables por vía oral o percutánea también pueden liberar el compuesto pentafluorosulfanilo sustituido correspondiente según la invención de forma retardada.

La preparación de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A. R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición. La cantidad de compuesto pentafluorosulfanilo sustituido de la fórmula general I arriba indicada correspondiente que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,001 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg, de forma especialmente preferente entre 0,05 y 50 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de estos compuestos según la invención.

Métodos farmacológicos

20 I. Análisis funcional en el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar sobre el receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata se puede determinar con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con este ensayo se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} a través del canal del receptor con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.).

Método

Medio completo: 10% en volumen FCS (*fetal calf serum* - suero bovino fetal, Gibco Invitrogen, GmbH, Karlsruhe, Alemania, activado por calor); 2 mM L-glutamina (Sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/ml de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

Placa de cultivo celular: placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (96 well black/clear plate, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se revisten adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) diluyendo la laminina a una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ con PBS (Ca-Mg-free PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas con una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ en laminina y se guardan a -20°C . Las partes alícuotas se diluyen con PBS en una proporción 1:10 a 10 $\mu\text{g/ml}$ de laminina y en cada pocillo de la placa de cultivo celular se depositan con la pipeta 50 μl de esta solución. Las placas de cultivo celular se incuban durante al menos dos horas a 37°C , la solución sobrenadante se aspira y cada pocillo se lava dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular revestidas se guardan con PBS sobrenadante y éste sólo se retira directamente antes de la carga de las células.

Preparación de las células

A ratas decapitadas se les extirpa la columna vertebral y ésta se introduce directamente en un tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) frío, es decir, dispuesto en un baño de hielo, mezclado con un 1% en volumen (por ciento en volumen) de una solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria). La columna vertebral se divide longitudinalmente y se retira el conducto vertebral junto con las fascias. A continuación se retiran los ganglios de la raíz dorsal (DRG; dorsal root ganglia) y de nuevo se guardan en tampón HBSS frío mezclado con un 1% en volumen de la solución A-A. Los DRG completamente libres de restos de sangre y nervios espinales se trasladan en cada caso a 500 μl de colagenasa fría de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) y se incuban durante 35 minutos a 37°C . Después de añadir un 2,5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), la mezcla se incuba durante otros 10 minutos a 37°C . Una vez completa la incubación, la solución enzimática se retira cuidadosamente con la pipeta y los DRG restantes se mezclan en cada caso con 500 μl de medio completo. Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen mediante una jeringa a través de cánulas n° 1, n° 12 y n° 16 y se trasladan a tubos Falcon de 50 ml. Éstos se rellenan hasta 15 ml con medio completo. El contenido de cada tubo Falcon se filtra a través de un elemento de filtro Falcon de 70 μm y se centrifuga durante 10 minutos a 1.200 revoluciones y a temperatura ambiente. La pella resultante se recoge en cada caso en 250 μl de medio completo y se calcula la cantidad de células.

La cantidad de células en la suspensión se ajusta a $3 \cdot 10^5$ por ml y en cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular revestidas tal como se describe más arriba se depositan 150 μl de esta suspensión. Las placas se dejan reposar de dos a tres días en la estufa incubadora a 37°C con un 5% en volumen de CO_2 y una humedad relativa del aire del 95%.

A continuación, las células se cargan con Fluo-4 2 μM y un 0,01% en volumen de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C, se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el Ca^{2+} . En este proceso se mide la fluorescencia dependiente del Ca^{2+} antes y después de la adición de las sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se lleva a cabo mediante la medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

Ensayo FLIPR

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (1 μM) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (capsaicina 1 μM). De ello resulta la indicación en % de activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de capsaicina 1 μM (CP). Después de 5 minutos de incubación se aplican 100 nM de capsaicina y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10 μM .

Se llevan a cabo determinaciones triples ($n = 3$) y éstas se repiten al menos en 3 experimentos independientes ($N = 4$).

II. Análisis funcionales en el receptor vainilloide (VR1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar con respecto al receptor vainilloide (VR1) también se puede determinar con el ensayo descrito a continuación. De acuerdo con este ensayo se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} a través del canal con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes, Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.).

Método

Células de ovario de hámster chino (células CHO K1, European Collection of Cell Cultures (ECACC) Gran Bretaña) se someten a transfección estable con el gen VR1. Para realizar los análisis funcionales, estas células se disponen en placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) con una densidad de 25.000 células/pocillo. Las células se incuban a lo largo de la noche a 37°C y con un 5% de CO_2 en un medio de cultivo (mezcla nutriente de Ham F12, 10% en volumen FCS (fetal calf serum), 18 $\mu\text{g/ml}$ de L-prolina). Al día siguiente, las células se incuban con Fluo-4 (Fluo-4 2 μM , Pluronic F127 0,01% en volumen, Molecular Probes en HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C. A continuación, las placas se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el Ca^{2+} . En este proceso se mide la fluorescencia dependiente del Ca^{2+} antes y después de la adición de las sustancias a ensayar (longitud de onda $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se lleva a cabo mediante la medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

Ensayo FLIPR

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μM) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (capsaicina 10 μM) (% de activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de capsaicina 10 μM). Después de 5 minutos de incubación se aplica capsaicina 100 nM y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10 μM .

III. Ensayo de formalina en ratones

Los estudios para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos según la invención se llevan a cabo en el ensayo de formalina en ratones macho (NMRI, peso corporal 20 a 30 g; Iffa, Credo, Bélgica).

De acuerdo con D. Dubuisson y col, Pain 1977, 4, 161 - 174, en el ensayo de formalina se distingue entre la primera fase (temprana) (0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana constituye un modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico)

(T.J. Coderre y col., Pain 1993, 52, 259 - 285). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

Los compuestos según la invención se estudian en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener información sobre el efecto de las sustancias en el dolor crónico/inflamatorio.

El momento de la administración de los compuestos según la invención antes de la inyección de formalina se elige en función del tipo de administración de los mismos. La administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de las sustancias de ensayo se lleva a cabo 5 minutos antes de la inyección de formalina. Ésta se realiza mediante una sola inyección subcutánea de formalina (20 μ l, solución acuosa al 1%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha, con lo que se induce una reacción nociceptiva en animales de experimentación con libertad de movimiento, que los animales manifiestan claramente lamiéndose y mordiéndose la pata en cuestión.

A continuación se registra de modo continuo el comportamiento nociceptivo mediante la observación de los animales durante un período de estudio de tres minutos en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina (21 a 24 minutos después de la inyección de formalina). La cuantificación del comportamiento del dolor se lleva a cabo sumando los segundos en los que los animales se lamen y muerden la pata en cuestión durante el período de estudio.

La comparación se lleva a cabo en cada caso con animales control a los que, antes de la administración de formalina, se les administra un vehículo (solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%) en lugar de los compuestos según la invención. El efecto de las sustancias en el ensayo de formalina se calcula como la variación en porcentaje con respecto al control correspondiente sobre la base de la cuantificación del comportamiento de dolor.³

Después de la inyección de las sustancias con efecto antinociceptivo en el ensayo de formalina, los comportamientos descritos de los animales, es decir, lamerse y morderse, se reducen o se eliminan.

IV. *Análisis del efecto analgésico en el ensayo Writhing*

El análisis del efecto analgésico de los compuestos de la fórmula general I según la invención se llevó a cabo en ratones mediante el ensayo Writhing inducido por fenilquinona, modificado según I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

Para ello se utilizaron ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de administración intravenosa de los compuestos a analizar, recibieron una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen, Alemania; preparación de la solución mediante adición de un 5% en peso de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introdujeron individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por dolor (denominados reacciones Writhing = presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que sólo se les administró una solución fisiológica de sal común. Todos los compuestos se analizaron a la dosis estándar de 10 mg/kg.

La invención se explica a continuación mediante ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, Solvias (Base, Suiza para reactivos con contenido de SF₅), AG, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos conocidos por los especialistas.

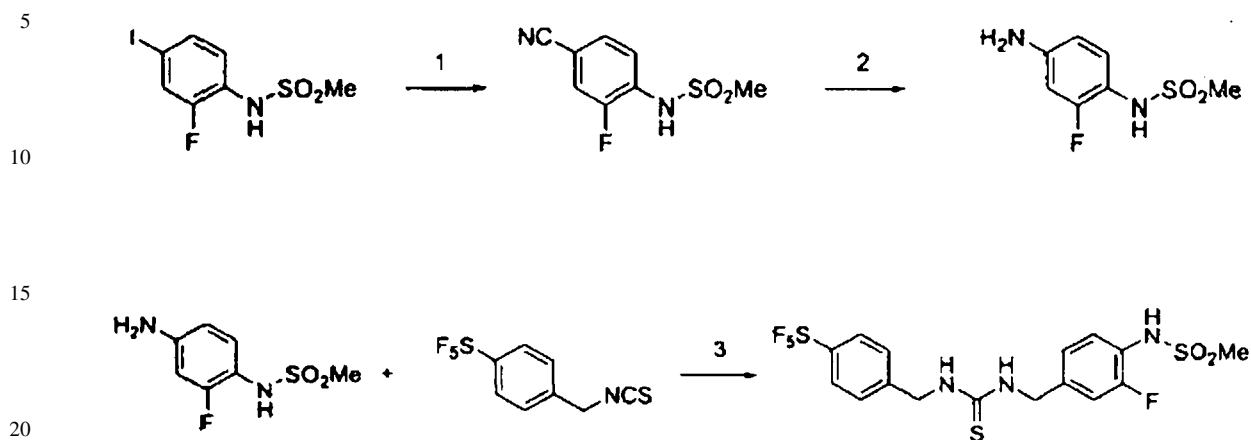
Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de disolventes, eluyentes o para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

La analítica se llevó a cabo mediante espectroscopía de masas y NMR.

Síntesis del Ejemplo de compuesto 1

N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanil-bencil)tioureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida1. Síntesis de *N*-(4-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida

25 Una suspensión de *N*-(2-fluor-4-yodofenil)metanosulfonamida (2,57 g, 8,15 mmol), cianuro de zinc (II) (570 mg, 4,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (470 mg, 0,41 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 8 horas a 80°C y durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con agua (15 ml), el precipitado formado se aspiró y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y el disolvente se eliminó en vacío. Los residuos de dimetilformamida se eliminaron mediante codestilación con tolueno. El residuo se dejó reposar para la cristalización. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,15 g).

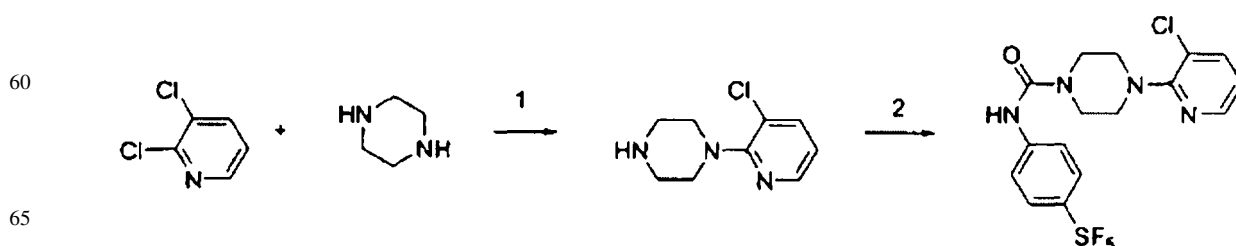
2. Síntesis de *N*-(4-aminometil-2-fluorofenil)metanosulfonamida

35 En una instalación de hidrogenación se introdujeron el catalizador (0,151 g de níquel Raney), *N*-(4-ciano-2-fluorofenil)metanosulfonamida (1,15 g) y metanol (25 ml). La mezcla se agitó durante una noche a una presión de hidrógeno de 2 bar. Se absorbieron 0,26 ml de hidrógeno. La mezcla de reacción se aspiró a través de tierra filtrante y la torta de filtrado se lavó con metanol. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se secó. Se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido (476 mg).

3. Síntesis de *N*-{4-[3-(4-pentafluorosulfanil-bencil)tioureidometil]-2-fluorofenil}metanosulfonamida

45 La *N*-(4-aminometil-2-fluorofenil)metanosulfonamida (237 mg, 1,09 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 ml) y se mezcló con trietilamina (132 mg, 1,30 mmol) y 4-(pentafluorosulfanil)bencil-isotiocianato (300 mg, 1,09 mmol) disuelto en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en vacío y el residuo se disolvió en un poco de metanol. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:5) se obtuvo el producto en forma de un sólido (305 mg, 57% del valor teórico).

Síntesis del Ejemplo de compuesto 2

(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico

1. Síntesis de 1-(3-cloropiridin-2-il)piperazina

Se disolvió piperazina (15 g, 174 mmol) en sulfóxido de dimetilo (309 g) y se mezcló con 2,3-dicloropiridina (23,4 g, 158 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 horas a 110°C. La mezcla de reacción se combinó poco a poco con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (en total 250 ml) y el precipitado formado se aspiró. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo (150 ml en cada caso), las fases orgánicas reunidas se secaron y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se destiló a 2,1⁻¹ mbar. El producto se obtuvo con una temperatura de cabeza de 95°C y una temperatura de fondo de 155°C. Rendimiento: 9,6 g (28% del valor teórico).

2. Síntesis de (4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico

Se disolvió 1-(3-cloropiridin-2-il)piperazina (403 mg, 2,04 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y se mezcló con trietilamina (247 mg, 2,48 mmol) y 4-(pentafluorosulfanil)fenil-isocianato (500 mg, 2,039 mmol) disuelto en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en vacío y el residuo se disolvió en un poco de metanol. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1) se obtuvo el producto en forma de un sólido (684 mg, 75% del valor teórico).

Síntesis del Ejemplo de compuesto 3

(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-tiocarboxílico

Se disolvió 1-(3-cloropiridin-2-il)piperazina (226 mg, 1,14 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y se mezcló con trietilamina (140 mg, 1,38 mmol) y 4-(pentafluorosulfanil)fenil-isotiocianato (300 mg, 1,14 mmol) disuelto en dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en vacío y el residuo se disolvió en un poco de metanol. Después de purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1) se obtuvo el producto en forma de un sólido (315 mg, 60% del valor teórico).

Los siguientes Ejemplos de compuestos 9, 10, 18, 19, 20, 21 y 22 se prepararon análogamente a los Ejemplos de compuestos 1 a 3. Los especialistas conocen las sustancias de partida necesarias.

1	N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanil-bencil)tioureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida
2	(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico
3	(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-tiocarboxílico
4	3-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)acrilamida
5	N-(4-pentafluorosulfanil-bencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilamino-fenil)propionamida
6	(2R)-N-(4-pentafluorosulfanil-bencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilamino-fenil)propionamida
7	(2S)-N-(4-pentafluorosulfanil-bencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilamino-fenil)propionamida
8	N-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-4-piridin-2-ilbenzamida
9	1-(4-pentafluorosulfanil-bencil)-3-(7-hidroxinaftalen-1-il)urea
10	(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido (4-(3-cloropirazin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
11	(4-pentafluorosulfanil-fenil)-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2-trifluorometil-benciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina
12	(4-pentafluorosulfanil-fenil)-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]-amina

13	4-pentafluorosulfanil-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-ilmetil)-benzamida
14	(4-pentafluorosulfanil-fenil)-{6-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-(<i>R</i>)-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il}-amina
15	(4-pentafluorosulfanil-fenil)amida de ácido 3'-cloro-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
16	2-(4-pentafluorosulfanil-fenilamino)-N-(7-hidroxinaftalen-1-il)acetamida
17	(4-pentafluorosulfanil-fenil)-[7-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-3-il]-amina
18	1-(4-pentafluorosulfanil-bencil)-3-isoquinolin-5-ilurea
19	1-[2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)etil]-3-isoquinolin-5-ilurea
20	1-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-3-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea
21	1-[2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)etil]-3-quinolin-5-ilurea
22	1-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-3-(1-isoquinolin-5-ilpirrolidin-3-il)urea
23	5-pentafluorosulfanil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]benzoxazol
24	N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanil-bencil)ureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida

Datos farmacológicos

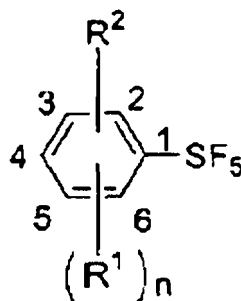
La afinidad de los compuestos pentafluorosulfanil sustituidos según la invención por el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1) se determinó tal como se describe más arriba.

Compuesto según el ejemplo	VR1 (rata) (%) estimulación en comp. con CP 1 μ M)	VR1 (rata) (%) inhibición en comp. con CP 1 μ M)	VR1 (humano) (%) estimulación en comp. con CP 1 μ M)	VR1 (humano) (%) inhibición en comp. con CP 1 μ M)
1	0,02	90,27	0,68	87,67
2	0,63	101,93	3,72	105,44

Compuesto según el ejemplo	IC ₅₀ (rata) (μ M)	IC ₅₀ (humano) (μ M)	Unión K _i (μ M)
1	0,36	0,8	0,084
2	0,048	0,25	0,012
3			0,094

REIVINDICACIONES

1. Compuestos pentafluorosulfanil sustituidos de fórmula general I,



I

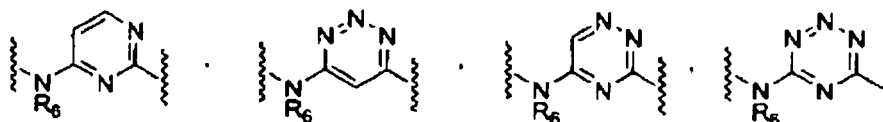
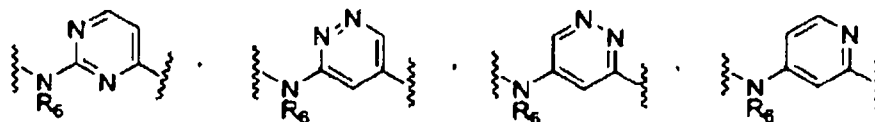
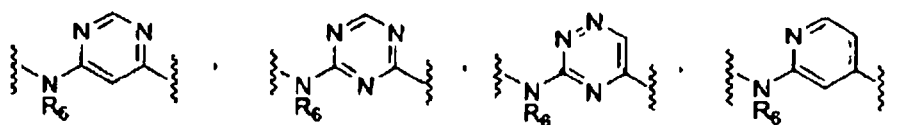
donde

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

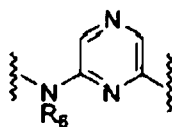
R^1 representa uno o más grupos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN, -NC, -NO₂, -SO₃H, -S(=O)₂NH₂, -NH₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(=O)-CH₃, -NH-C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-OH, -C(=O)-OCH₃ y -C(=O)-OC₂H₅;

R^2 representa un grupo -A-B-D, -E-F o -N(H)-G, que puede estar unido en cada caso en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 del grupo fenilo en la fórmula general I; o un grupo -Q-B-D, siendo Q un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e imidazolilo, que está condensado con el grupo fenilo en la fórmula general I y, en consecuencia, constituye un grupo, en caso dado sustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzimidazolilo;

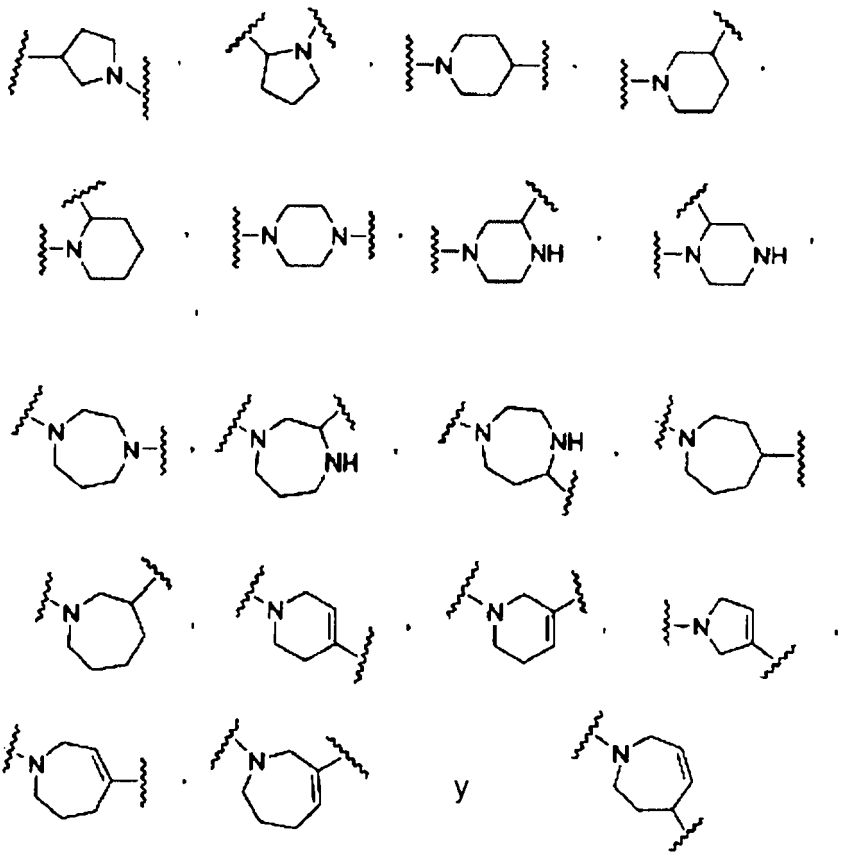
A representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-, -N(R³)-C(=S)-N(R⁴)-, -N(R⁵)-C(=O)-, -N(R⁵)-C(=S)-,



y



B representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

o un grupo fenileno que puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CHF}_2$, $-\text{S}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, metil, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

D representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, [1,3,5]-triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazinilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CHF}_2$, $-\text{S}-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{NO}_2$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ y $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$;

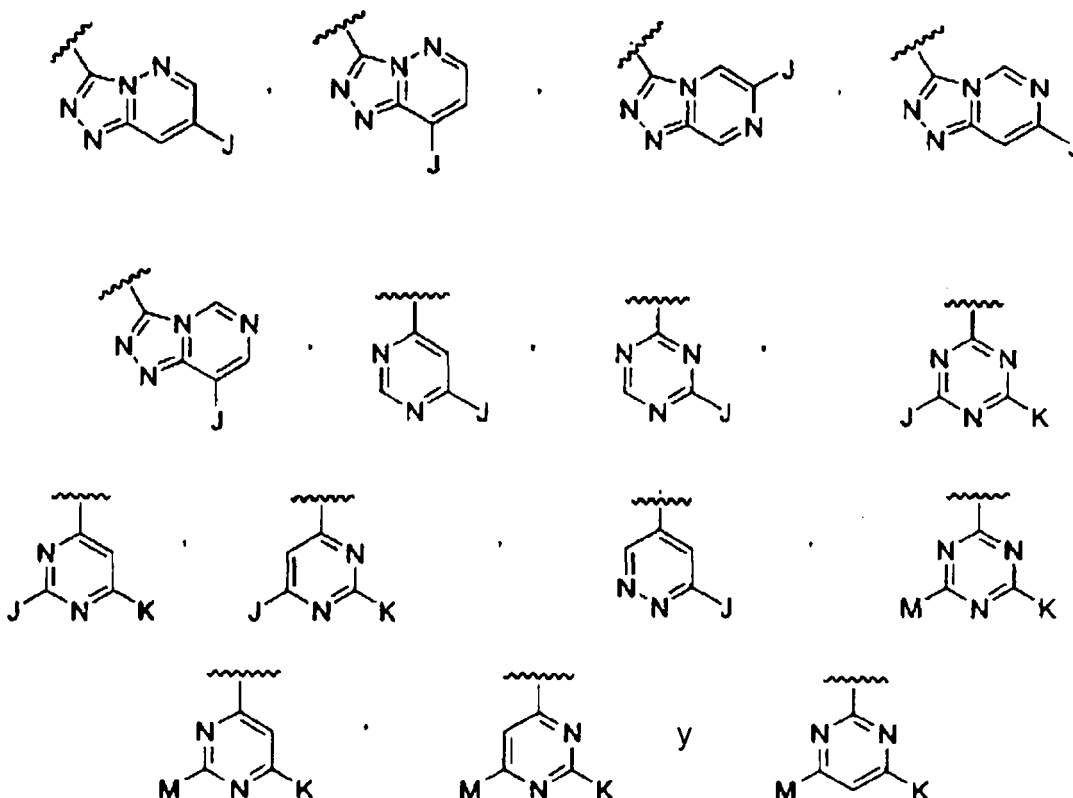
E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)-$, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^8)-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{10})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{11})-$, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{13})-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{15})-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{15})-(\text{CH}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{17})-$, $-\text{N}(\text{R}^{16})-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{17})-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{C}(=\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{19})-\text{N}(\text{CH}_2)-$, $-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{19})-(\text{CH}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{21})-$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{21})-$, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{R}^{23})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{R}^{23})-\text{C}(=\text{S})-$, $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{24})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{25})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{R}^{24})-\text{C}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}^{25})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

F representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxanilo, quinazolinilo, (1,4)-benzodioxanilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,2,3,4)-tetrahidronaftilo, (1,2,3,4)-tetrahydroquinolinilo, (1,2,3,4)-tetrahydroisoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazolilo, 2-benzoxazolinonilo y 2-benzotiazolinonilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

un grupo naftilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

o un grupo fenilo sustituido con 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

G representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



J representa un grupo seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, [1,3,5]-triazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazinilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-S(=O)₂-CH₃ y -NH-S(=O)₂-C₂H₅;

K representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (1,2,3,6)-tetrahidropiridinilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, azepanilo y diazepanilo, que puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, n-hexilo, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N(CH₃)₂ y -N(C₂H₅)₂; o un grupo -NR²⁶R²⁷;

M representa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -SF₅, F, Cl, Br, -CF₃, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CF₂H, -S-CF₃, -S-CHF₂, -S-CF₂H, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo y/o unido a través de un grupo -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- o -CH₂;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo hidrógeno o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

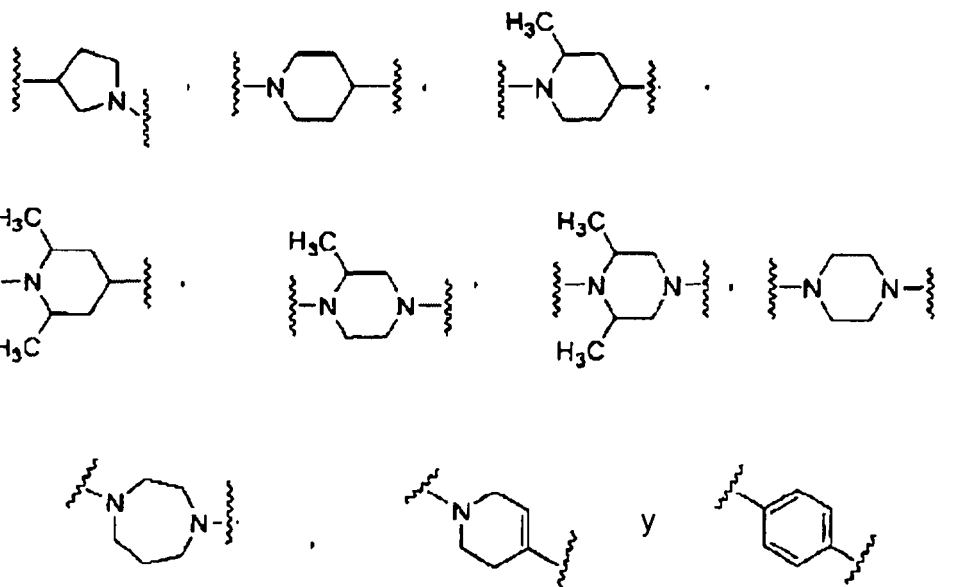
y
R²⁶ y R²⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y n-hexilo;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

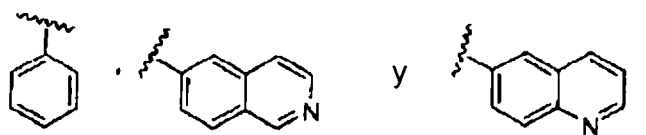
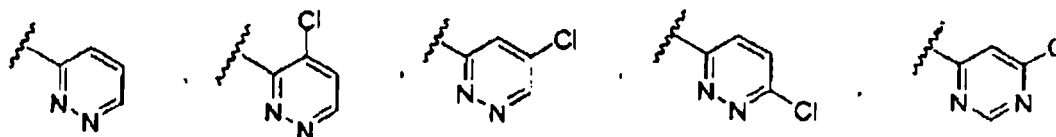
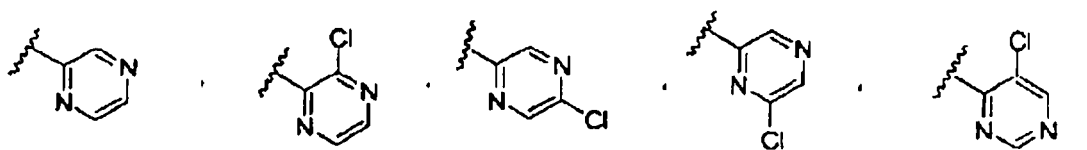
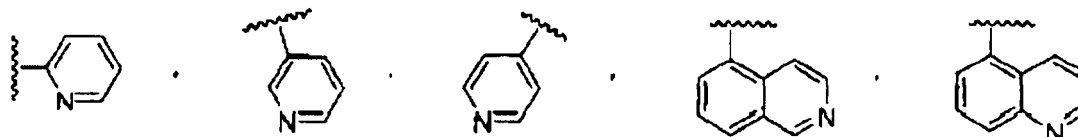
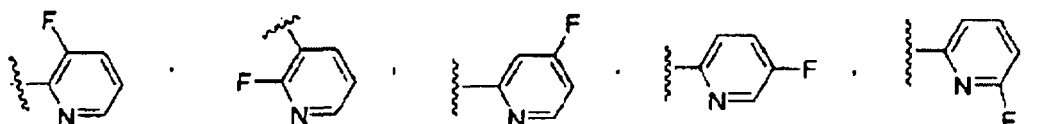
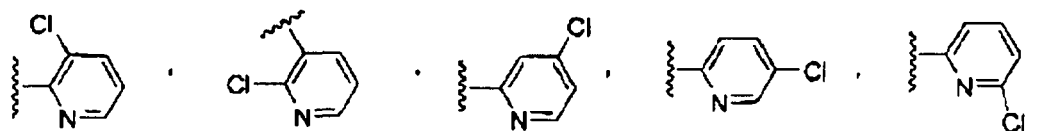
2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque n es igual a 0.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque R² representa un grupo -A-B-D, -E-F o -N(H)-G, que puede estar unido en cada caso en la posición 4 del grupo fenilo de la fórmula general I; o un grupo -Q-B-D, siendo Q un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e imidazolilo, que está condensado en las posiciones 4 y 5 con el grupo fenilo de la fórmula general I y, en consecuencia, constituye un grupo, en caso dado sustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzimidazolilo.

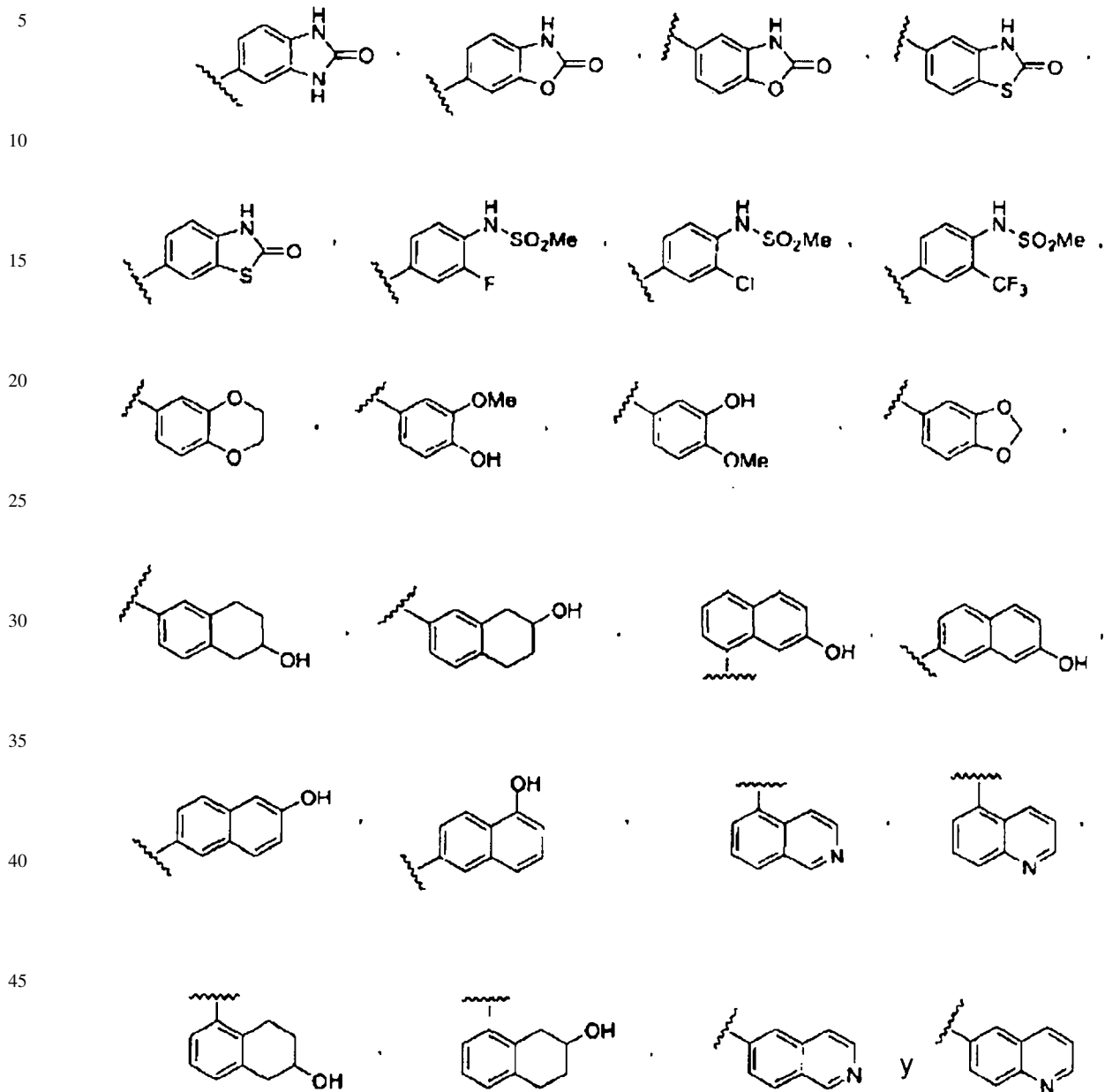
4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque B representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



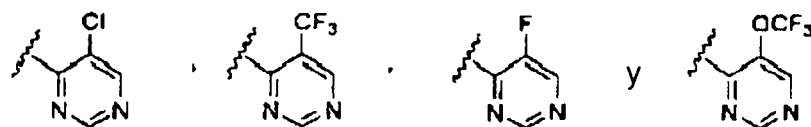
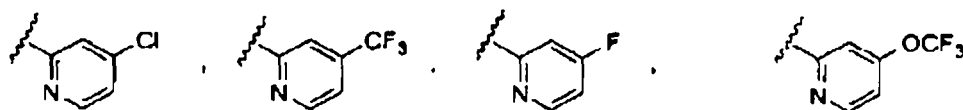
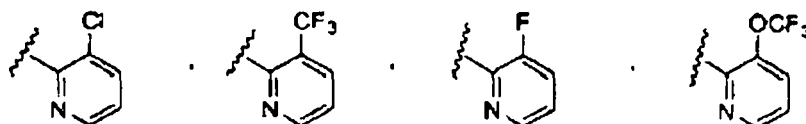
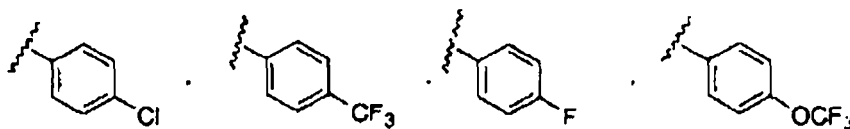
5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque D representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



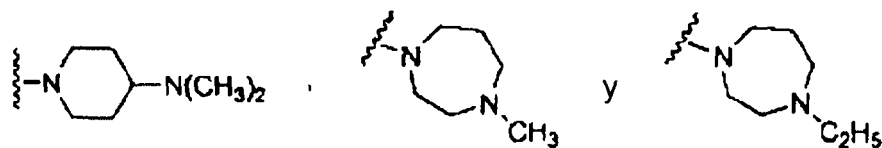
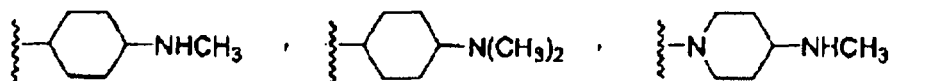
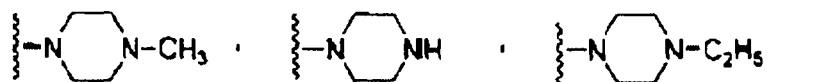
6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque F representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



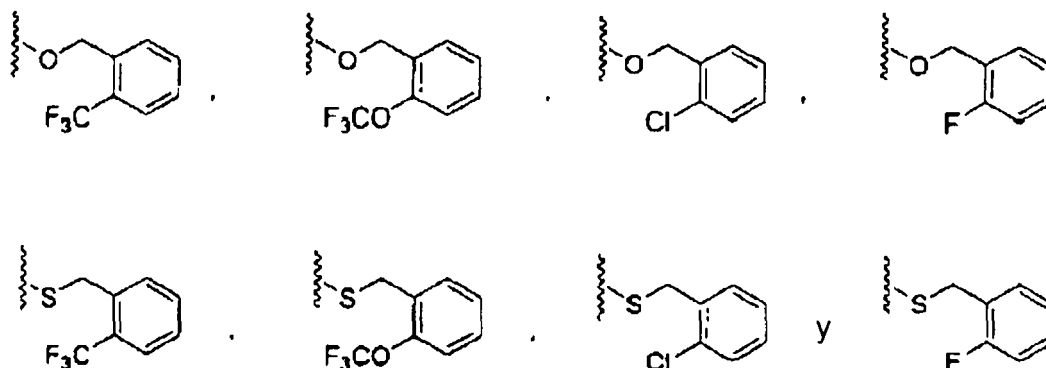
7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque J representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque K representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque M representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



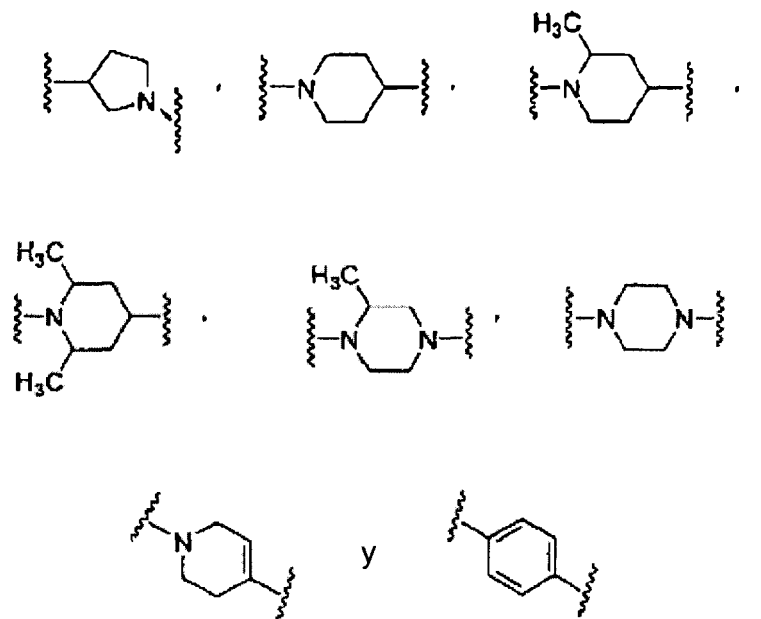
10. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizados** porque

n es 0;

R² representa un grupo -A-B-D, -E-F o -N(H)-G, que puede estar unido en cada caso en la posición 4 del grupo fenilo de la fórmula general I; o un grupo -Q-B-D, siendo Q igual a un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo e imidazolilo, que está condensado en las posiciones 4 y 5 con el grupo fenilo de la fórmula general I y, en consecuencia, constituye un grupo, en caso dado sustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzimidazolilo;

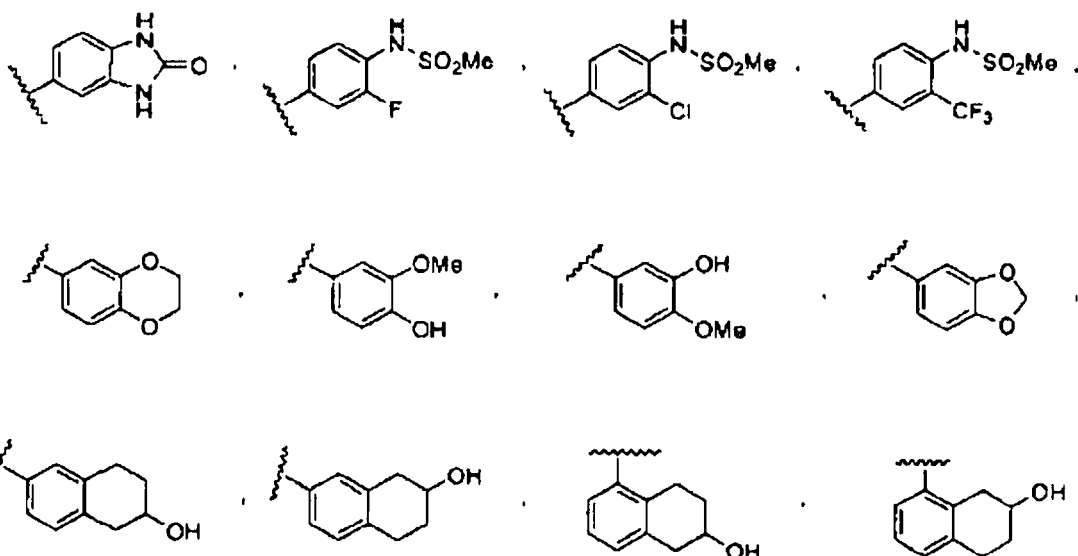
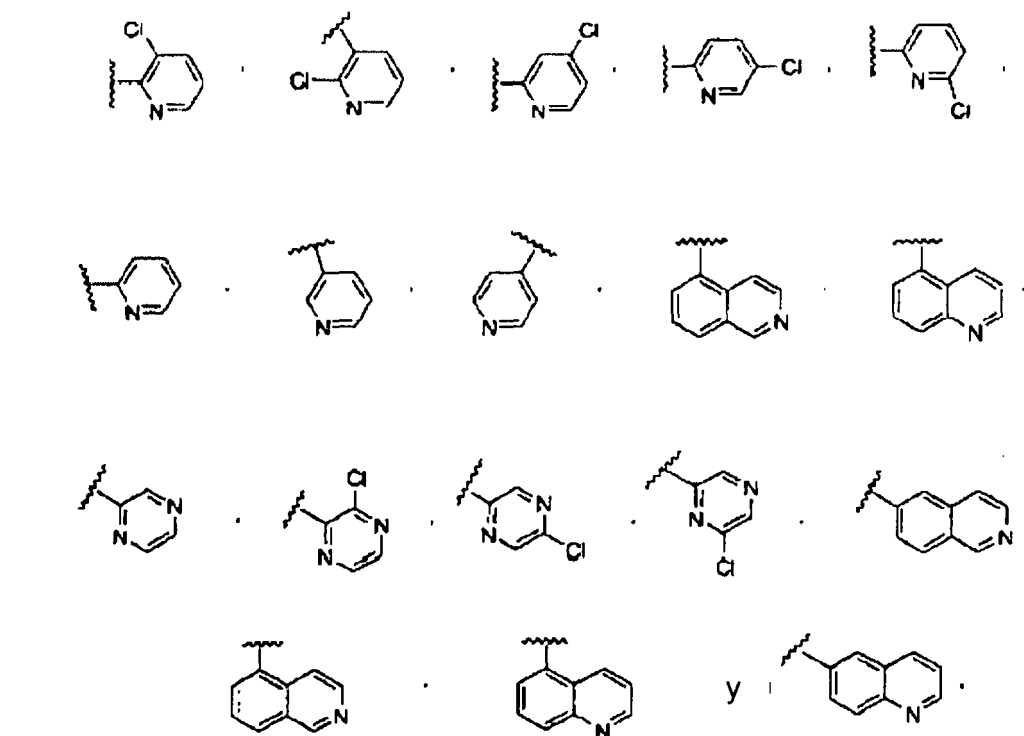
A representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-, -N(R³)-C(=S)-N(R⁴)-, -N(R⁵)-C(=O)-, -N(R⁵)-C(=S)-,

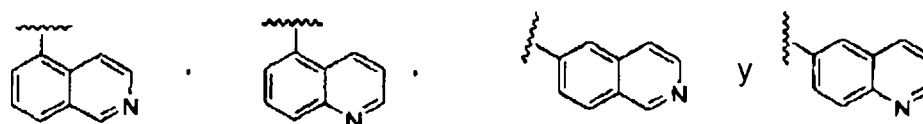
B representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



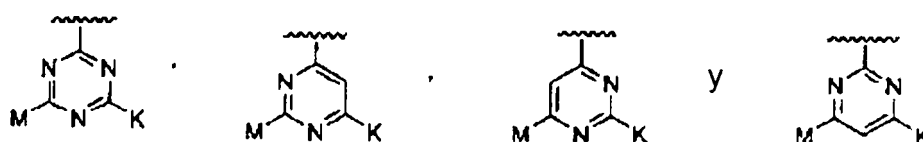
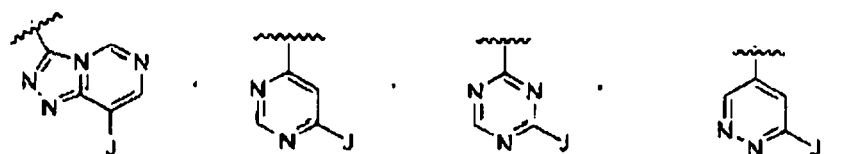
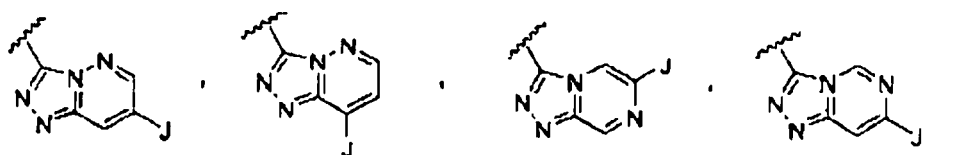
E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})-$, $-CH=CH-C(=S)-N(R^{11})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-(CH_2)-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-(CH_2)-$, $-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=S)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-N(CH_2)-$, $-C(=S)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-C(=S)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=S)-$, $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=S)-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$;

F representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en

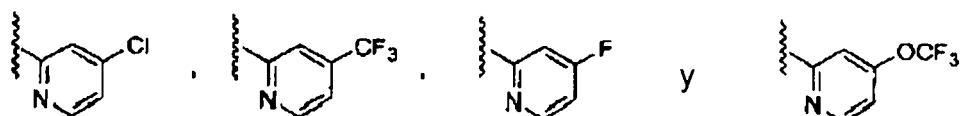
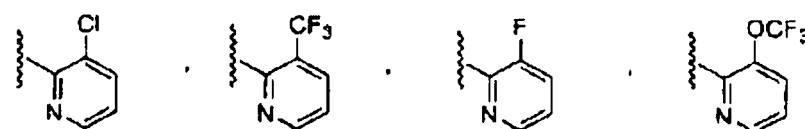
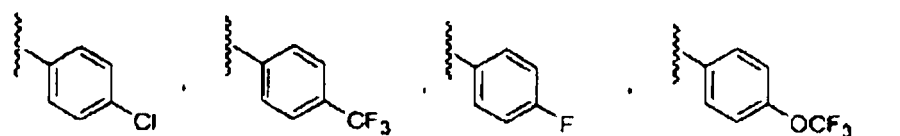




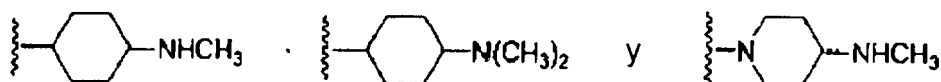
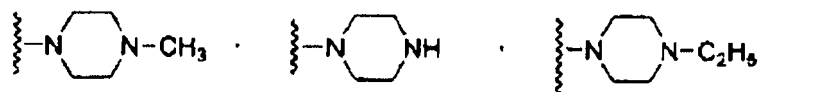
G representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



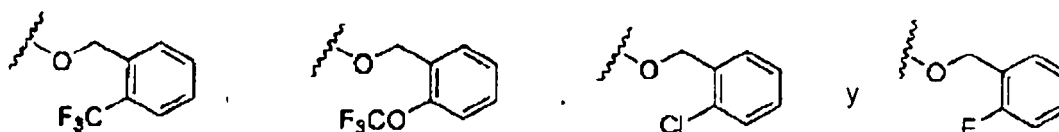
J representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



K representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



M representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



y

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan en cada caso un grupo hidrógeno

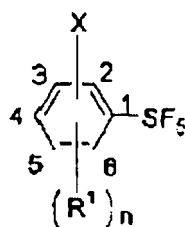
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

11. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionados de entre el grupo consistente en

- 1) N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanilbencil)tioureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida
- 2) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico
- 3) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-tiocarboxílico
- 4) 3-(4-pentafluorosulfanilfenil)-N-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)acrilamida
- 5) N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 6) (2R)-N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 7) (2S)-N-(4-pentafluorosulfanilbencil)-2-(3-fluor-4-metanosulfonilaminofenil)-propionamida
- 8) N-(4-pentafluorosulfanilfenil)-4-piridin-2-ilbenzamida
- 9) 1-(4-pentafluorosulfanilbencil)-3-(7-hidroxinaftalen-1-il)urea
- 10) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 1-(4-(3-cloropirazin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
- 11) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2-trifluorometil-benciloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina
- 12) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]-amina
- 13) 4-pentafluorosulfanil-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-benzamida
- 14) (4-pentafluorosulfanilfenil)-{6-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-(R)-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il}-amina
- 15) (4-pentafluorosulfanilfenil)amida de ácido 3'-cloro-3,6-dihidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico
- 16) 2-(4-pentafluorosulfanil-fenilamino)-N-(7-hidroxinaftalen-1-il)acetamida

- 17) (4-pentafluorosulfanilfenil)-[7-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-amina
 18) 1-(4-pentafluorosulfanilbencil)-3-isoquinolin-5-ilurea
 19) 1-[2-(4-pentafluorosulfanilfenil)etil]-3-isoquinolin-5-ilurea
 20) 1-(4-pentafluorosulfanilfenil)-3-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea
 21) 1-[2-(4-pentafluorosulfanilfenil)etil]-3-quinolin-5-ilurea
 22) 1-(4-pentafluorosulfanilfenil)-3-(1-isoquinolin-5-ilpirrolidin-3-il)urea
 23) 5-pentafluorosulfanil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]benzooxazol y
 24) N-{4-[3-(4-pentafluorosulfanilbencil)ureidometil]-2-fluorofenil}-metanosulfonamida.

12. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general II



II

en la que R^1 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X representa $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-(CH_2)-N=C=O$, $-(CH_2)-N=C=S$, $-(CH_2)-(CH_2)-N=C=O$, $-(CH_2)-(CH_2)-N=C=S$, $-CH(CH_3)-N=C=O$ o $-CH(CH_3)-N=C=S$, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo $-N(H)$, H_2N-B-D , H_2N-F , $H_2N-(CH_2)-F$, $H_2N-(CH_2)-(CH_2)-F$ o $H_2N-CH(CH_3)-F$, y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11;

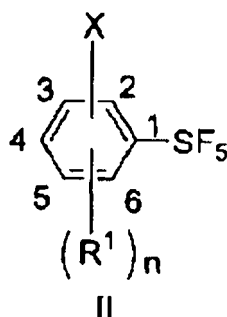
o al menos un compuesto de fórmula general II, en la que R^1 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X representa NH_2 , $-(CH_2)-NH_2$, $-CH(CH_3)-NH_2$ o $-(CH_2)-(CH_2)-NH_2$, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general $F-N=C=O$, $F-N=C=S$, $F-(CH_2)-N=C=O$, $F-(CH_2)-N=C=S$, $F-(CH_2)-(CH_2)-N=C=O$, $F-(CH_2)-(CH_2)-N=C=S$, $F-CH(CH_3)-N=C=O$ o $F-CH(CH_3)-N=C=S$, teniendo F el significado indicado más arriba;

para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$; donde A representa $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ o $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-$, $N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$; siendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} en cada caso igual a hidrógeno; y B, D y F tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$; donde A representa $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ o $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=O)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^7)-C(=S)-N(R^8)-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=O)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-N(R^9)-C(=S)-N(R^{10})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=O)-N(R^{13})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{12})-C(=S)-N(R^{13})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{14})-C(=S)-N(R^{15})-$, $N(R^{16})-C(=O)-N(R^{17})-$, $-N(R^{16})-C(=S)-N(R^{17})-$, $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=O)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$ y $-(CH_2)-N(R^{24})-C(=S)-N(R^{25})-CH(CH_3)-$; siendo R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{24} y R^{25} en cada caso igual a hidrógeno; y B, D y F tienen el significado según una o más de las

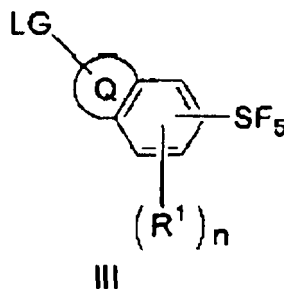
reivindicaciones 1 a 11; se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de una base, preferentemente en presencia de una sal de hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general LG-R³, LG-R⁴, LG-R⁷, LG-R⁸, LG-R⁹, LG-R¹⁰, LG-R¹², LG-R¹³, LG-R¹⁴, LG-R¹⁵, LG-R¹⁶, LG-R¹⁷, LG-R²⁴ y LG-R²⁵, teniendo R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁴ y R²⁵ el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 a excepción de hidrógeno y siendo LG igual a un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R¹ y n tienen el significado arriba mencionado y R² representa -A-B-D o -E-F, siendo A igual a -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)- o -N(R³)-C(=S)-N(R⁴)-; representando E un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-(CH₂)-N(R⁷)-C(=O)-N(R⁸)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R⁷)-C(=S)-N(R⁸)-, -(CH₂)-N(R⁹)-C(=O)-N(R¹⁰)-, -(CH₂)-N(R⁹)-C(=S)-N(R¹⁰)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R¹²)-C(=O)-N(R¹³)-(CH₂)-(CH₂)-, -(CH₂)-(CH₂)-N(R¹²)-C(=S)-N(R¹³)-(CH₂)-(CH₂)-, -(CH₂)-N(R¹⁴)-C(=O)-N(R¹⁵)-(CH₂)-, -(CH₂)-N(R¹⁴)-C(=S)-N(R¹⁵)-(CH₂)-, N(R¹⁶)-C(=O)-N(R¹⁷)-, -N(R¹⁶)-C(=S)-N(R¹⁷)-, -(CH₂)-N(R²⁴)-C(=O)-N(R²⁵)-CH(CH₃)- y -(CH₂)-N(R²⁴)-C(=S)-N(R²⁵)-CH(CH₃)-; teniendo R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁴ y R²⁵ en cada caso el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 a excepción de hidrógeno; y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general II



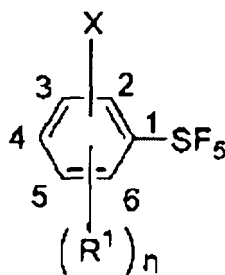
en la que R¹ y n tienen el significado el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X-NH₂, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula LG-G, en la que G tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R¹ y n tienen el significado arriba mencionado y R² representa -N(H)-G, teniendo G el significado arriba mencionado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

14. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general III



en la que R¹, n y Q tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo -N(H) y teniendo B y D el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R¹ y n tienen el significado arriba mencionado y R² representa -Q-B-D, teniendo Q, B y D el significado arriba mencionado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

15. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general II



II

en la que R^1 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X representa $-C(=O)-LG$, $-(CH_2)-C(=O)-LG$, $-(CH_2)-(CH_2)-C(=O)-LG$, $-CH(CH_3)-C(=O)-LG$, $-CH=CH-C(=O)-LG$ y $-N(R^{20})-CH_2-C(=O)-LG$, siendo LG igual a un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^{20} el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general H-B-D, presentando el grupo H-B al menos un grupo $-N(H)$, H_2N-B-D , H_2N-F , $H_2N-(CH_2)-F$, $H_2N-(CH_2)-(CH_2)-F$ o $H_2N-CH(CH_3)-F$, y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11;

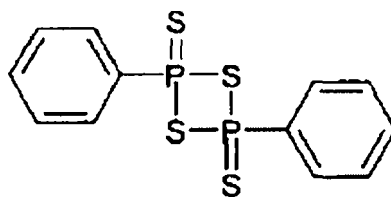
o al menos un compuesto de fórmula general II en la que R^1 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X representa NH_2 , $-(CH_2)-NH_2$, $-CH(CH_3)-NH_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-NH_2$ o $-CH=CH-NH_2$, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilaminopiridina, con al menos un compuesto de fórmula general F-C(=O)-LG, F-(CH₂)-C(=O)-LG, F-(CH₂)-(CH₂)-C(=O)-LG, F-CH(CH₃)-C(=O)-LG, F-CH=CH-C(=O)-LG y F-N(R²⁰)-CH₂-C(=O)-LG, teniendo F, R²⁰ y LG el significado arriba mencionado;

para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en el que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$, siendo A igual a $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, siendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} iguales a un grupo hidrógeno en cada caso; y B, D y F tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$; donde A representa $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, siendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} en cada caso igual a un grupo hidrógeno; y B, D y F tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de una base, preferentemente en presencia de una sal de hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o hidruro de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general LG-R⁵, LG-R¹¹, LG-R¹⁸, LG-R¹⁹, LG-R²⁰, LG-R²¹, LG-R²² y LG-R²³, teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 a excepción de hidrógeno, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$, siendo A igual a $-N(R^5)-C(=O)-$; representando E un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$; teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y teniendo B, D y F el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

y en caso dado un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa $-A-B-D$ o $-E-F$; donde A representa $-N(R^5)-C(=O)-$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=O)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-C(=O)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=O)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=O)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=O)-$, teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo,

diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, con al menos un compuesto de fórmula general IV,

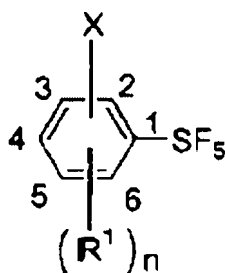


IV

en la que los grupos fenilo están sustituidos en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un grupo fenoxi o metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un grupo metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo;

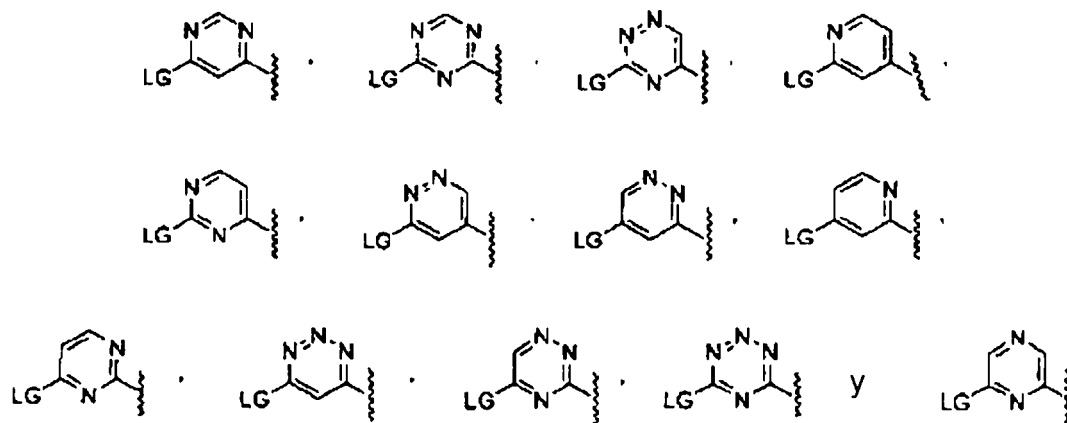
para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D o -E-F; donde A representa $-N(R^5)-C(=S)$; E representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en $-CH=CH-C(=S)-N(R^{11})$, $-(CH_2)-N(R^{18})-C(=S)-CH(CH_3)-$, $-C(=S)-N(R^{19})-(CH_2)-$, $-N(R^{20})-(CH_2)-C(=S)-N(R^{21})-$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(R^{22})-C(=S)-$ y $-CH(CH_3)-N(R^{23})-C(=S)-$, teniendo R^5 , R^{11} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y B, D y F tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula general II



II

en la que R^1 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y X representa $-NH_2$ o $-NHR^6$, teniendo R^6 el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula AB-D, teniendo B y D el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y representando A un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



siendo LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de flúor o un átomo de cloro, en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de

entre el grupo consistente en dimetilformamida, xileno, mesitileno, tolueno, acetonitrilo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y sulfóxido de dimetilo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I en la que R^1 , R^6 y n tienen el significado arriba mencionado y R^2 representa -A-B-D, teniendo B y D el significado arriba mencionado y teniendo A el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 a excepción de $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$, $-N(R^3)-C(=S)-N(R^4)-$, $-N(R^5)-C(=O)-$ y $-N(R^5)-C(=S)-$; y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

17. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 y en caso dado una o más sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

18. Medicamento según la reivindicación 17 para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

19. Medicamento según la reivindicación 17 para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en migraña; depresión; incontinencia urinaria; incontinencia por estrés; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); tos; osteoporosis; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas preferentemente de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; trastornos alimentarios seleccionados preferentemente de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; estados de ansiedad; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados de déficit cognitivo (*attention deficit syndrom*, ADS); epilepsia; diarrea y prurito; o para la profilaxis y/o el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos y de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o la disminución de los síndromes de abstinencia en caso de dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.

20. Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

21. Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en migraña; depresión; incontinencia urinaria; incontinencia por estrés; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); tos; osteoporosis; enfermedades neurodegenerativas seleccionadas preferentemente de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; trastornos alimentarios seleccionados preferentemente de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; estados de ansiedad; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados de déficit cognitivo (*attention deficit syndrom*, ADS); epilepsia; diarrea y prurito; para la profilaxis y/o el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos y de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o la disminución de los síndromes de abstinencia en caso de dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.